

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. J. Ströder

Der Stoffwechsel des Herzens

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

HANNELORE SOMMERFELD

aus Würzburg

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Würzburg 1958

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Direktor : Professor Dr. J. Ströder

Der Stoffwechsel des Herzens

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

HANNELORE SOMMERFELD
aus Würzburg

Würzburg 1958

Referent : Professor Dr. med. T. Hockerts

Korreferent : Professor Dr. med. J. Ströder

Tag der Promotion :

2. 7. 59

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

M e i n e n l i e b e n E l t e r n !

Herrn Oberarzt Dr. T. Hockerts möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Professor Dr. J. Ströder für die Übernahme des Korreferates danken.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. Heise und Herrn Dr. Ambs für ihr Entgegenkommen meinen Dank aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
I. Energetik des Herzmuskels	1
a) Untersuchungen am isolierten Präparat	2
b) Untersuchungen am innervierten Herzen	5
c) Einfluß von Pharmaka auf den Stoffwechsel des Herzens	6
d) Einfluß von Temperatur auf den Stoffwechsel des Herzens	9
II. Das Adenylsäuresystem	11
a) Die energiereichen Phosphorverbindungen des Herzmuskels	12
b) Einfluß verschiedener Stoffe auf das Adenylsäuresystem	16
c) Wirkung der Adenylsäuren auf das Herz	21
III. Der oxydative Endabbau als Energiequelle des Herzmuskels	22
a) Atmungskette, Zitronensäurezyklus und Atmungskettenphosphorylierung im Allgemeinen	22
b) Verhältnisse des Herzmuskels	28
c) Einfluß verschiedener Stoffe auf die Atmungskettenphosphorylierung im Herzmuskel	35
IV. Der Kohlenhydratstoffwechsel	38
a) Glykogen und Glykolyse des Herzmuskels	40
b) Glukose- und Fruktosestoffwechsel des Herzens	43
c) Milchsäure und Herzmuskel	46
d) Einwirkung verschiedener Stoffe auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Herzens	49
V. Eiweißstoffwechsel	59
VI. Fettstoffwechsel	67
Literaturverzeichnis	73



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Kenntnisse über Anatomie, Physiologie und Stoffwechsel sind Voraussetzung für ein Studium eines Organs oder Organsystems. Die Entwicklung neuer Methoden erschließt weitere Untersuchungsmöglichkeiten, die nach einer gewissen Zeit zu völlig neuen Anschauungen führen können. So haben auf dem Gebiet der Cardiologie die Einführung der Herzkatheteruntersuchung und Fortschritte der Enzymchemie neue Gesichtspunkte und neue Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie ergeben und es erscheint lohnenswert, im folgenden zu versuchen, die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse einmal zusammenzustellen.

I. Energetik des Herzmuskels

Zur Beurteilung der Arbeitsleistung eines Organs ist es notwendig, den Ruhestoffwechsel zu kennen und sich auf diesen zu beziehen. Das gilt besonders für den Energiestoffwechsel des Herzens. Theoretisch müßten sich zur Bestimmung des Grundumsatzes isolierte Herzlungenpräparate eignen. Die Kenntnisse über den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels sind an diesen Präparaten gewonnen. Die Beobachtungen am isolierten Herzlungenpräparat sind jedoch mit einigen Einschränkungen zu werten. Ein isoliertes Herz weist meistens einen niedrigeren Wirkungsgrad auf als ein innerviertes Herz. Im Vergleich zum Skelettmuskel ist der Wirkungsgrad schlechter (KRAMER, REIN, SPENCER, S.R. POWERS, D.L. MERRIL und R. J. BING). GREMELS und STARLING sind überzeugt, daß die Ursache für den schlechteren Wirkungsgrad des H.L.P. in der Entnervung des Herzens zu suchen ist. Namentlich die Abtrennung des N. vagus führt zu einer unsinnigen Steigerung des gesamten Sauerstoffverbrauches. REIN betont, daß die Abtrennung des Herzens

vom übrigen Organismus nicht nur durch die damit verbundene Entnervung nachteilig für die Energieumwandlung im Herzen ist, sondern daß das Herz zur Abwicklung seines Energiestoffwechsels den normalen Zusammenhang mit dem übrigen Organismus nötig hat. In erster Linie vermutete REIN, daß die Ausschaltung der Leber für das Ergebnis entscheidend sein könnte. Nach Abtrennung der Leber aus dem Blutkreislauf konnte er in vielen Fällen innerhalb von Minuten Funktionsstörungen des Herzmuskels beobachten. Diese können durch Wiedereinschalten der Leber ebenso wie durch Strophanthin behoben werden. Voraussetzung für das Eintreten der Herzstörung scheint zu sein, daß alle Anastomosen der V.hepatica ausgeschaltet sind. Die Leber scheint irgendwie für die Überwindung von allgemeinem und lokalem Sauerstoffmangel bedeutungsvoll zu sein, und zwar mindestens im Gebiete des Herzens. Weiter dachte REIN wegen der außerordentlichen Empfindlichkeit der Milz gegen Adrenalin an die Abgabe eines auslösenden Stoffes durch die Milz an die Leber. Aus den Versuchen wurde geschlossen, daß die Milz bei Sauerstoffmangel einen Stoff an die Leber abgibt, der die Leber in die Lage versetzt, bei eintretendem Sauerstoffmangel ein Versagen des Kreislaufs - wahrscheinlich in erster Linie durch Verhütung oder Beseitigung einer Sauerstoffmangelinsuffizienz des Herzens - abzuwehren. Möglicherweise handelt es sich um die Vorstoffe eines Wirkstoffes, der unter aktivem Eingreifen der Leber entsteht.

a) Untersuchungen am isolierten Präparat

Schon bei den ersten Untersuchungen zur Gaswechselbestimmung des Herzens wurde gefunden, daß mit steigender Arbeit der Gaswechsel des schlagenden Herzens zunimmt. BARCROFT und DIXON konnten als erste Untersucher dieser Frage ganz allgemein eine Abschwächung oder Steigerung des Herzschlags in Beziehung zum gleichzeitigen

Sauerstoff-Verbrauch setzen, allerdings ohne nähere Anhaltspunkte für Art oder Ausmaß der Tätigkeit. MANSFELD und HECHT geben ebenfalls bei konstant gehaltener Coronardurchblutung einen bedeutenden Anstieg des Sauerstoffverbrauchs während der Arbeitsleistung mit einem Zurückgehen nach der Arbeitsperiode an. GREMELS erklärt die Anpassung des Sauerstoffmehrverbrauches bei Arbeitsteigerung durch Aortendruckerhöhung als eine Folge der Vergrößerung der aktiven Oberfläche. Dagegen verschlechtert nach GOLLWITZER - MEIER jede arterielle Drucksenkung das Verhältnis von Kranzgefäßdurchblutung und Sauerstoffverbrauch im Herzen. Jede stärkere Frequenzsteigerung muß ungünstig werden, da sie als solche zwar den Gaswechsel des Herzens, nicht aber das Blutangebot zum Herzen in die Höhe treibt. KIESE und Mitarbeiter fanden, daß Aortendruckerhöhung den Sauerstoffverbrauch vermehrte, wohl durch die 2 - 3 fache Vergrößerung des diastolischen Herzvolumens. Versuche von COHN und STEELE, KIESE und GARAN zeigten, daß ein Herz in der Zeiteinheit um so mehr Sauerstoff braucht, je höher seine Frequenz ist. Es ist interessant, daß STARLING und VISSCHER fanden, daß das Herz, wenn seine Arbeit konstant gehalten wurde und es entsprechend den Frequenzänderungen kleiner werden und dilatieren konnte, bei niedriger Frequenz weniger Sauerstoff für eine bestimmte Arbeit brauchte als bei höherer Frequenz. MÜLLER zeigt in seinen Versuchen am Starlingschen H.L.P., daß der Wirkungsgrad des Herzmuskels von der Sauerstoffausnutzung und der venösen CO_2 -Spannung unabhängig ist. Weiter zeigten die Versuche, daß auch die Kranzgefäßdurchblutung von der Sauerstoffausnutzung und der Kohlensäurespannung unabhängig ist. Aufgabe der Kranzgefäßdurchblutung ist es, die Ernährung des Herzens sicherzustellen, im besonderen die Blutzufuhr dem Sauerstoffverbrauch anzupassen. GOLLWITZER - MEIER brachte Kranzgefäßdurchblutung und Gaswechsel in Beziehung zueinander, indem sie den Begriff der "Güte der Kranzge-

fäßdurchblutung" aufstellte, die durch das Verhältnis
$$\frac{\text{cm}^3 \text{ Coronarvolumen} / \text{min}}{\text{cm}^3 \text{ O}_2\text{-Verbrauch des Herzens} / \text{min}}$$
 gegeben ist.

Schon geringste Verschiebungen der aktuellen Reaktion des arteriellen Blutes vermögen den Gaswechsel des Warmblüterherzens zu beeinflussen. Er nimmt ab, wenn das Blut weniger alkalisch und steigt an, wenn es mehr alkalisch ist (GOLLWITZER-MEIER, HÄUSLER und KRÜGER). GOLLWITZER-MEIER nimmt auf Grund ihrer Ergebnisse an, daß das Warmblüterherz beim Übergang zu einer größeren mechanischen Arbeit eine gewisse, allerdings sehr kleine Sauerstoffschuld eingeht und sie beim Übergang zu niedrigerer mechanischer Leistung wieder abträgt. In Versuchen über die Verminderung energiereicher Substanzen im Herzmuskel unter erhöhter Arbeitsleistung konnte dieser Schluß bestätigt werden. SCHUMANN fand im Herzmuskel im Laufrad ermüdeter Ratten eine Verminderung an Phosphagen, Adenylpyrophosphorsäure und Glykogen. Ihr Wiederaufbau ist aber nur durch Energiegewinnung aus oxydativen Prozessen möglich. Die beobachtete Verminderung dieser Substanzen ist daher Ausdruck einer Sauerstoffschuld, die der Herzmuskel unter vermehrter Arbeit eingegangen ist. BRODY prüfte in Versuchen das Verhalten des Herzmuskels in sauerstoffreier Umgebung im Gegensatz zu dem des Skelettmuskels. Es zeigte sich, daß beim Herzmuskel keine Tilgungsfähigkeit für eine entstandene Sauerstoffschuld besteht. Es kann aber auch nicht im gleichen Sinne wie beim Skelettmuskel von einer Sauerstoffschuld gesprochen werden, da während der anaeroben Phase im Herzmuskel eine erhebliche Kohlensäureproduktion stattfindet, die ihre Quellen offenbar nicht aus dem Sauerstoffverbrauch ziehen kann, sondern aus noch unbekannten chemischen Vorgängen.

Die Herznerven zeigen eine selbständige Beeinflussung der Stoffwechselgröße, die vom diastolischen Volumen unabhängig ist. GOLLWITZER - MEIER und KROETZ

fanden in ihren Versuchen am H.L.P. von Warmblütern, daß Sympathicuserregung und Adrenalin zwar den Herzgaswechsel stark in die Höhe treiben, aber, vor allem durch die arterielle Drucksteigerung, auch das Blutangebot zum Herzen derart erhöhen, daß bei gesundem Herzgefäßsystem nie die Gefahr eines Sauerstoffmangels auftritt. Auch Adrenalin verschlechtert am innervierten H.L.P. das Verhältnis von Kranzgefäßdurchblutung und Sauerstoffverbrauch. Die Vaguserregung und der Kreislaufentlastungsreflex dämpfen aber den Herzgaswechsel. Das isolierte innervierte Herz gerät durch den Vagusreiz nicht in den Zustand des Sauerstoffmangels. Der Vagusstoff Acetylcholin senkt, - sogar stärker als der Vagusreiz - den oxydativen Stoffwechsel (GREMELS), er verengt dagegen die Kranzgefäße nicht wie der Vagusreiz, sondern erweitert sie (GOLLWITZER - MEIER), so daß das Verhältnis von Kranzgefäßdurchblutung und oxydativem Herzstoffwechsel noch günstiger ist als bei Vagusreizung. Störungen des Energiewechsels am Herzen können, wie aus den Versuchen von RHODE und OGAWA hervorgeht, bei einem Teil von Vergiftungen ganz, bei anderen zum Teil durch Adrenalin prompt beseitigt werden. Daraus ist zu folgern, daß die gesamte Energieumwandlung in nächster Beziehung zum sympathischen Nervensystem steht.

b) Untersuchungen am innervierten Herzen

Versuche von BING haben ergeben, daß der Sauerstoffgehalt des Coronarsinusblutes wesentlich unter dem der beiden Vorhöfe und des Ventrikels liegt. In ihren Versuchen stellten ALELLA und Mitarbeiter fest, daß der S a u e r s t o f f v e r b r a u c h direkt proportional zum mittleren Aortendruck wächst. Auch die Zunahme der Herzfrequenz führt zu stärkerem Sauerstoffverbrauch. Die Autoren vertreten die Auffassung, daß das Verhältnis von Herzarbeit zum Sauerstoffverbrauch

nur von geringer biologischer Bedeutung ist, da die Aufrechterhaltung der Herzstruktur und die für die isometrische Kontraktion benötigten Sauerstoffmengen unbekannt sind und da keine konstanten Beziehungen zwischen Sauerstoffverbrauch und Minutenvolumen nachweisbar sind.

ECKSTEIN und Mitarbeiter und auch ALELLA und Mitarbeiter fanden in Versuchen an Hunden, daß die Coronardurchblutung eine deutliche Abhängigkeit von der Höhe des Sauerstoffverbrauches erkennen läßt.

Weiter zeigten die Versuche von ECKSTEIN und Mitarbeitern, daß die Reizung des Herzsypathicus zu einem bedeutenden Anstieg des Sauerstoffverbrauches und des Coronarvolumens führten, jedoch nur zu einem geringen Anstieg der Herzarbeit.

c) Einfluß von Pharmaka auf den Stoffwechsel des Herzens

In Versuchen von WEBB werden am isolierten spontanschlagenden Kaninchenherzen die Wirkungen von zahlreichen Substanzen und einigen Fermentgiften auf Frequenz und Amplitude der Kontraktion ausgetestet. Für die Abnahme der Amplitude bei gleichzeitiger Kontraktur wird als einheitliche Ursache eine Insuffizienz des restitutiven Stoffwechsels angesehen. Nur bei ausreichender Stoffwechselhöhe ist die Rückkehr der Muskelfaser in den energiereicheren Zustand der Erschlaffung möglich. Untersuchungen von MERLINI und HOLZ an isolierten Vorhöfen von Kaninchen zeigten, daß der Zusatz verschiedener Zucker weder den Sauerstoffverbrauch noch den R.Q. des Vorhofgewebes beeinflusste. Milchsäure, Brenztraubensäure, Bernsteinsäure und Fumarsäure dagegen setzten den Sauerstoffverbrauch sowohl des ruhenden wie auch des tätigen Vorhofs in die Höhe; es ergibt sich also eine Steigerung des Tätigkeitsstoffwechsels. Die Aminosäuren beeinflussten weder den Gaswechsel des ruhenden noch des tätigen Vorhofs.

Schon kleine A d r e n a l i n mengen steigern den Gaswechsel fast um die Hälfte (GREMELS), Mengen von 10μ erhöhen ihn bis auf das $3\frac{1}{2}$ fache (GOLLWITZER-MEIER, KRAMER, KRÜGER). Der Anstieg des Sauerstoffverbrauchs des Herzens nach Adrenalin wurde bereits von zahlreichen Autoren wie UNGER, ROHDE und OGAWA; BARCROFT und DIXON; EVANS und OGAWA; STARLING und VISSCHER festgestellt. GREMELS, GOLLWITZER-MEIER und KRAMER zeigten weiter, daß die gewaltige Oxydationssteigerung auf bestimmte Adrenalingaben eine bemerkenswerte Senkung des Wirkungsgrades zur Folge hat. Nach den Befunden von GREMELS wird durch kleinste Adrenalingaben das Gegenteil, nämlich eine Nutzeffektsteigerung, also eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs bei gleichbleibender Herzleistung erreicht. So gab GREMELS an, daß sehr kleine Adrenalinmengen den Gaswechsel noch nicht steigern, sondern ihn sogar senken. REIN fand nicht so starke Nutzeffektsteigerung wie GREMELS, aber er sah bei den hier interessierenden Adrenalinmengen, vor allem wenn sie im H.L.P. noch keinerlei Frequenzsteigerung bewirken, niemals eine wesentliche Oxydationssteigerung oder sogar Nutzeffektssenkung eintreten.

Andere dem Adrenalin in ihrer Konstitution nahestehende Stoffe verhalten sich in ihrer Wirkung auf die Herzenergetik ähnlich dem Adrenalin, unterscheiden sich aber in quantitativer Hinsicht. So ruft S y m p a t o l eine deutlich geringere Steigerung des Herzgaswechsels als Adrenalin hervor (GREMELS). Der niedrigeren Spitzenwirkung steht eine sehr viel anhaltendere Wirkungsdauer des Sympatols gegenüber. Auch E p h e d r i n , E p h e t o n i n , V e r i t o l steigern nach KIESE den Gaswechsel des Warmblüterherzens. Wie GOLLWITZER - MEIER und WITZLEB zeigten, treibt auch l - N o r a d r e n a l i n die Verbrennungen des denervierten Herzens in die Höhe, wenn auch geringer als das Adrenalin.

Im Gegensatz zu Adrenalin senkt A c e t y l c h o l i n den Gaswechsel des Warmblüterherzens. Diese Wirkung, die bisher nur für Dauerinfusion erwiesen ist, tritt auch bei fehlenden Frequenzwirkungen auf und wird daher als spezifisch energetische Wirkung des Acetylcholins aufgefaßt. Im Hinblick auf die rasche Zerstörung des Vagusstoffes scheint die außerordentlich lange Nachwirkung einer Acetylcholininfusion auffallend; noch eine Stunde nach Beendigung der Infusion hält die Gaswechselsenkung an (GREMELS).

Nach RHODE und OGAWA fand sich bei einer großen Anzahl von l ä h m e n d e n G i f t e n dagegen kein Parallelismus mehr zwischen Sauerstoffverbrauch und Tätigkeit. Die weitere Analyse ergab, daß unter Einfluß lähmender Gifte die Tätigkeit des Herzens stärker sank als sein Sauerstoffverbrauch. Die Störungen der Energiewandlung bei den einzelnen Vergiftungen verlaufen nach verschiedenem Typus. Es lassen sich zwei Gruppen unterscheiden, die nach Ort und Art der Störung verschieden sind. N a r k o t i s c h e Vorgänge haben ein Sinken aller Teile der Energieumwandlung zur Folge. Dagegen konnte M u s k a r i n und V e r a t r i n den Sauerstoffverbrauch anfangs sogar etwas steigern.

Geschädigte Herzen zeigen nach KIESE und Mitarbeitern vergleichsweise einen höheren Sauerstoffverbrauch und schlechteren Nutzeffekt. Vergiftungen mit B a r b i t u r s ä u r e p r ä p a r a t e n vermindern trotz starker Dilatation den Sauerstoffverbrauch ebenso wie die Leistung.

T h i o n i n und M e t h y l e n b l a u vermehrten den Sauerstoffverbrauch. In Untersuchungen von PETERS und Mitarbeitern wird der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels unter dem Einfluß von Ä t h y l a l k o h o l festgestellt. Es ergab sich, daß der Gesamtenergieverbrauch des Herzmuskels nach Alkoholzufuhr abnimmt, wenn das diastolische Volumen konstant gehalten wird. FENN und COBB fanden in ihren Versuchen in Gegenwart von K o h l e n m o n o x y d eine Steigerung der Gasaufnahme bei der Ratte. Durch Gasanalyse ließ sich zeigen, daß die vermehrte Gasaufnahme auf einer Oxydation von CO zu Kohlensäure beruht.

d) Einfluß von Temperatur auf den Stoffwechsel des Herzens

Der Temperaturfaktor spielt in der Energetik des Warmblüterherzens eine Rolle. Die Untersuchungen von CLARK ergaben für das Froschherz deutlich eine spezifische Temperaturwirkung in der Stoffwechselsteigerung des ruhenden Herzens. Der hinzukommende Stoffwechsel pro Schlag steigt zwischen 5° und 15° C, ist aber fast konstant zwischen 15° und 30° C. Gegen die Annahme, daß der gesteigerte Sauerstoffverbrauch nur eine Folge der Frequenzerhöhung wäre, und für die Auffassung einer direkten Einwirkung der Temperatur auf den Sauerstoffverbrauch sprechen Untersuchungen von v. WEIZSÄCKER, der elektrisch mit konstanter Frequenz gereizte Froschherzen mit solchen verglich, die in ihrer Frequenz der Temperatursteigerung folgen konnten. In beiden Fällen ergab sich ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch bei Temperatursteigerung, im zweiten Falle natürlich ein relativ stärkerer Anstieg. Wird die Blutwärme von 37° auf 40° C erhöht, so nimmt nach EVANS der Gaswechsel eines Starling Herzens um 38 % zu, zugleich fällt sein mechanischer Wirkungsgrad auf die Hälfte ab. Allerdings wirkt dabei eine begleitende Erhöhung der Frequenz um 41 %, die den Gaswechsel an sich bereits um 20 % steigert. Geringe Unterkühlungen des Blutes beeinflussen den Gaswechsel sehr wenig. Bei 34° und 31° C Blutwärme ist der Sauerstoffverbrauch nur um 6 % vermindert, also nur um den energetischen Betrag, der der begleitenden Frequenzabnahme von 15 % entspricht. FUHRMANN und Mitarbeiter führten an Albinoratten Versuche mit wechselnder Temperatur zwischen 10 und $42,5^{\circ}$ aus. Dabei war der höchste Sauerstoffverbrauch bei $37,7^{\circ}$ C nachweisbar. Atmeten Herzschnitte bei $0,2^{\circ}$ und wurden sie dann auf $37,7^{\circ}$ gebracht, so lag ihr Sauerstoffverbrauch höher als der von Schnitten, die die gleiche Zeit bei $37,7^{\circ}$ C geatmet hatten. Dies wird auf eine Konservierung der Fermente zurückgeführt. In einem modifizierten H.L.P. konnte BADEER beim Hund den Sauerstoffverbrauch des entnervten Herzens unter konstanter Arbeit mittels des Fick'schen Prinzips verläßlich bestimmen. In einem solchen Präparat führte Hypothermie zu einem Absinken der Sauerstoffaufnahme. Sauerstoffaufnahme und Temperatur schienen zwischen 36° und 26° C miteinander in einer

logarithmischen Beziehung zu stehen. Die Abnahme des Sauerstoffverbrauchs soll zumindest durch zwei Faktoren verursacht werden, nämlich durch den direkten Einfluß der Kälte auf den Myocardstoffwechsel und durch die Bradykardie. Der relative Anstieg der mechanischen Wirksamkeit während einer Hypothermie unter den genannten Bedingungen deutet darauf hin, daß Kälte keinen Einfluß auf die Umwandlung von aerober Energie in nutzbare Arbeit hat.

CARLSON untersuchte Ratten und Kaninchen bei künstlich herbeigeführten Abkühlungsschäden. Bei drastischer Abkühlung um etwa 30° C zeigen die Tiere beinahe sofort einen ansteigenden Sauerstoffverbrauch. Dieser ist in erster Linie die Folge erhöhter Muskelaktivität.

FAY hat den Ausdruck "künstlicher Winterschlaf" geprägt, um damit eine die klassischen Narkotica mit dem künstlichen Winterschlaf verbindende Methode zu kennzeichnen, wohingegen nach HUGUENARD der künstliche Winterschlaf nicht gleichbedeutend mit allgemeiner Unterkühlung oder hypothermischer Anaesthesie oder provozierter allgemeiner Hypothermie ist. Praktisch verfolgen beide Verfahren das Endziel, durch die erstrebte Unterkühlung eine Senkung des Sauerstoffbedarfs der Gewebe zu erreichen, um damit vor allem dem Gehirn und Myokard durch eine Anoxie drohende Schäden abzuwenden. BIGELOW gebührt das Verdienst, dieses Problem als erster gelöst zu haben, indem er diesen Sauerstoffbedarf der Zellen durch Unterkühlung um 80 % verringerte.

BENITTE führte die pharmakologische "Hibernisation" bei Hunden, Kaninchen und Ratten durch. Es wurde eine Medikamentenmischung von Atosil, Megaphen und Dolantin verwendet, die eine charakteristische Somnolenz hervorruft. Es kam zum spontanen Auskühlen der Tiere auf 31° - 32° C bei Hunden, auf 28 - 32° C bei Ratten, wenn sie in Raumtemperatur gehalten wurden. Bei zusätzlicher Eiskühlung konnte

die Temperatur der Hunde innerhalb von 2 1/2 Stunden auf 28° gesenkt werden. Bei einem Teil der Tiere wurde durch Kohlensäure- und Sauerstoffbeatmung eine mäßige Hypoxie mit Hyperkapnie erzeugt. Auf diese Weise wurde eine zusätzliche Stoffwechselsenkung erzeugt. Wenn bei kurzdauernder "Hibernisation" des narkotisierten Hundes die Temperatur innerhalb von 4 1/2 Stunden auf 27° herunterging und innerhalb von 4 Stunden wieder auf 34° erhöht wurde, so ging der Stoffwechsel von Anfang an mit der Temperatur herunter; ein Sauerstoffverbrauch bei 38° - 39° von 6 - 7 cm³/min/kg sank bei 28 - 30° auf 3 - 4, bei 20° auf 2 - 2,5 cm³/min/kg ab. Die Sauerstoffaufnahme des Blutes und der Prozentsatz der Sauerstoffsättigung des venösen Blutes änderten sich wenig. Der Kohlenhydratstoffwechsel schien gestört zu sein. Die schützende Wirkung der pharmakologischen "Hibernisation" führt auch BENITTE auf eine Herabsetzung vielleicht auch Veränderung des Gewebsstoffwechsels zurück. Die Überlebensdauer der Tiere nach Blutung und Trauma stand in direktem Zusammenhang mit der Herabsetzung ihres Sauerstoffverbrauchs.

II. Das Adenylsäuresystem

Zur besseren Orientierung sei zunächst eine Übersicht über die energieliefernden Vorgänge im Muskel ganz allgemein kurz vorangestellt. MARTIUS hat die Verhältnisse kürzlich zusammenfassend dargestellt: Die für die Funktion eines Organes notwendige Energie wird aus der Verbrennung von Nährstoffen gewonnen. Da der Organismus aber nicht in der Lage ist, diese Wärmeenergie direkt in eine andere Energieform zu übertragen, bedarf es zwischen den energieliefernden Prozessen einer einheitlich transponierbaren Energieform. Dieses Bindeglied findet sich in der Stoffklasse der energiereichen Phosphorsäureverbindungen,

deren Prototyp und wichtigster Vertreter die Adenosintriphosphorsäure ist. Bei ihrem Zerfall in ADP und anorganisches Phosphat werden pro Mol etwa 9 000 cal für energieverbrauchende Prozesse in der Zelle frei. Im Muskel findet sich außerdem noch das Kreatinphosphat, das bei seinem Zerfall in Kreatin und Phosphat 14 000 cal freiwerden läßt. Das Kreatinphosphat ist vermutlich dem Adenosinsystem nachgeschaltet, d.h., es lädt dieses wieder auf, wenn es unter Energieabgabe zerfallen ist. Zur Resynthese der Energiespeicher, also die Phosphorylierung der ADP zur ATP bzw. des Kreatins zum Kreatinphosphat stehen zwei Möglichkeiten von energieliefernden Vorgängen zur Verfügung, und zwar die aerob verlaufende sog. Atmungskettenphosphorylierung und die anaerob verlaufende Glykolyse. Letztere ist aber nur zu etwa 5 % an der Synthese von energiereichem Phosphat beteiligt. Die Energieausbeute bei der Atmungskettenphosphorylierung, die auch oxydative Phosphorylierung genannt wird, kann man am Mitochondrienpräparat bestimmen, indem man das Verhältnis des Sauerstoffverbrauches zum eingebauten anorganischen Phosphat bei der Bildung von organischen, energiereichen Phosphatverbindungen mißt (P/O-quotient).

a) Die energiereichen Phosphorverbindungen des Herzmuskels

Die Besonderheiten des Energiestoffwechsels im Herzen gehen aus folgenden Veröffentlichungen hervor: SCHENK berichtet, daß der Gehalt des Herzens an Gesamtphosphorsäuren erheblich größer ist, als derjenige des Skelettmuskels. Die Werte der Lactacytogenphosphorsäure sind gleichfalls am Herzen größer, wahrscheinlich infolge reichlicheren Vorhandenseins ihrer Muttersubstanz, der Restphosphorsäuren. Dagegen fanden OSTERN und BARANOWSKY, daß im Herzmuskel von Kaninchen abweichend von den Ergebnissen SCHENKs der Muskel nur halb so viel Gesamtphosphat und desgl. Adenosintriphosphorsäure enthält wie der Skelettmuskel. Er enthält außerdem Adenylsäure,

aber sehr wenig Phosphokreatin. Darüberhinaus hat MONONOBE bei Kröten von Monat zu Monat Bestimmungen des anorganischen, und des organischen Phosphates im Herz- und Skelettmuskel vorgenommen. Für alle Fraktionen wurden jahreszeitliche Schwankungen, und zwar für beide Muskelarten gleichsinnig beobachtet. Das anorganische Phosphat weist im Winter ein Minimum, im Sommer ein Maximum auf, ebenso Lactacidogen, während das Phosphokreatin und das gesamtlösliche Phosphat ein Maximum im Winter, im Sommer dagegen ein Minimum zeigten. Eine erhebliche Steigerung der Herzleistung führt zu einer Verminderung, ein völliges Fehlen des Sauerstoffes zu einem restlosen Verbrauch des Energiekapitals und schließlich zum Herzstillstand. Geringe Verminderung der energiereichen Phosphatverbindungen bei gesteigerter Herzleistung trainierter Tiere ist der Ausdruck einer verbesserten Anpassungsfähigkeit des oxydativen Stoffwechsels. Die bei gesteigerter Herzleistung eintretende Verminderung des Energiekapitals wird als Zeichen einer Sauerstoffschuld aufgefaßt, die der Herzmuskel unter solchen Bedingungen eingeht (SCHUMANN). Versuchen von KHAIRALLAH und MOMMAERTS ist zu entnehmen, daß der Herzmuskel im Ruhezustand Adenylnucleotide enthält, die als ATP vorliegen, wobei der linke Ventrikel mehr als der rechte enthält. Nach Erregung des Herzmuskels in mit Sauerstoff durchblasener Locke-Lösung wird ATP weitgehend abgebaut zu AWP (Adenosinmonophosphorsäure) und IMP (Inosinmonophosphorsäure), die in die umgebende Lösung abdiffundieren. Anaerob ist der ATP-Abbau noch ausgeprägter. DAVIES und Mitarbeiter fanden den Nucleotidgehalt der Herzkammer von Frosch, Taube, Kaninchen und Ochsen größer als im Vorhof. Sie stellten weiter fest, daß der totale Kreatin-gehalt der Herzkammer größer ist als der der Vorhöfe, aber der Prozentgehalt der Substanz in ihrer phosphorylierten Form im Vorhof größer ist. ALBURN und Mitarbeiter stellten dagegen am Hundeherzen fest, daß die linke Herzkammer einen

höheren Anteil an Kreatin, an gesamtsäurelöslichem Phosphat und an Gesamtphosphor überhaupt als die rechte Kammer hat. Die Unterschiede im Kreatin-, Phosphor- und Kaliumgehalt zwischen linken und rechten Ventrikel erklären sich aber zum größten Teil aus dem verschiedenen Wasser- und Fettgehalt. Es besteht also kein Anhaltspunkt für eine grundsätzliche Verschiedenheit zwischen dem Herzgewicht und der Konzentration an Kreatin, Phosphor und Kalium.

PARSCHIN zeigt in seinen Versuchen, daß die Spaltung der ATP im Herzmuskelextrakt bei 20° durchschnittlich in der ersten halben Stunde zum Abschluß kommt, während im Skelettmuskel die ATP nach 90 min. erst zu 75 % zerfallen ist. Aus den Versuchen von KHAIRALLAH und MOMMAERTS geht hervor, daß bei angestrengter Herztätigkeit etwa 1/10 der Nucleotide als ATP während des Herzcyclus dephosphoryliert und resynthetisiert wird.

BERTOLINI und PALO schlossen aus ihren Untersuchungen über die Wirkung von Glukose-1-Phosphat auf den ATP- und Phosphorsäuregehalt von Herzen adrenaletomierter Ratten, daß die Bildung von Kreatinphosphat im Herzmuskel nicht über ATP verläuft.

MARSH und Mitarbeiter studierten den Einbau von Phosphor in die anorganische und säurelabile Phosphatfraktion mittels radioaktiv markiertem Phosphor mit Hilfe der Nadelbiopsie. Es wurde festgestellt, daß bei angestregn-ter Herzarbeit infolge gesteigerter Muskelarbeit ein Anstieg der Phosphoraufnahme eintritt, wobei das Verhältnis säurelabiles Phosphat zu anorganischem intracellulärem Phosphat ansteigt. Diese Gegebenheiten wurden nicht bei Tieren beobachtet, deren Herzarbeit schon vorher durch das Anlegen einer großen arterio-venösen Fistel belastet war.

FURCHGOTT und SCHORR studierten den Phosphataustausch am ruhenden Herzmuskel mittels radioaktiv markiertem Phosphor.

Sie teilten folgende Phosphatfraktionen ein: nicht diffusibles, extracelluläres (I) und schwer diffusibles, intracelluläres Phosphat (II), Phosphatfraktion aus dem Phosphokreatin (III), Adenylphosphat (IV), gelegentlich die Restphosphate (V). Das Phosphat aus dem Medium kommt mit I rasch ins Gleichgewicht, die intracelluläre Aufnahme in II erfolgt langsamer und ist temperatur-abhängig. Zwischen II, III und IV muß ein rascher Austausch stattfinden. I beträgt etwa 40 % der Gruppen I und II zusammengefaßt. CASTEN beschreibt eine Abhängigkeit des Gehaltes an säurelöslichen Phosphatverbindungen vom Altern. Das Hexosemonophosphat wird deutlich vermindert. Die Phosphorkreatinkonzentration sinkt von 8,6 mg % bei Jungtieren auf 4,7 % bei senilen Ratten ab. Aus Versuchen mit zellfreien Herzmuskelextrakten zog OCHOA bezüglich der aerob verlaufenden Phosphorylierung folgende Schlüsse: die Oxydation der Brenztraubensäure ist mit der Phosphorylierung von Adenylsäure zu ADP gekoppelt. Der Herzextrakt enthält eine sehr aktive ATPase, die zu etwa 50 % durch Natriumfluorid gehemmt wird. In Gegenwart von NaF stört dieses Ferment auch die Hexokinase-reaktion, das heißt, die Phosphorylierung von Glukose durch ATP und anderer Transphosphorylierungen, wie die Überführung des Kreatininphosphors auf Glukose. Die oxydative Phosphorylierung ist mithin das Ergebnis zweier Möglichkeiten, 1. der Phosphorylierung von Adenylsäure zu ADP, verbunden mit einem Oxydationsvorgang, oder 2. der Transphosphorylierung des Adenosinpolyphosphates an einen Acceptor. Letzterer Vorgang muß demnach durch die ATPase gehemmt werden, daraus kann man annehmen, daß der frühere P/O-Quotient von 2,0 zu tief angegeben worden ist (siehe im Gegensatz dazu die Arbeiten von SLATER und HOLTON). Ein Vergleich der durch Bernsteinsäure verursachten Phosphorylierung mit der durch Dismutation zwischen Phosphoglycerinaldehyd und Bernsteinsäure hervorgerufenen ergab einen P/O-Quotient von 3,0. Das entspräche einer Wirksamkeit von etwa 60 % von der Oxydations- zur Phosphatbindungsenergie. Hinsichtlich dieses hohen P/O-Quotienten ist MALEY der Meinung, daß die Phosphorylierung mit der Oxydation von Cytochrom verbunden ist.

Diese Annahme würde durch Arbeiten INDAKS gestützt, wonach die Oxydation von durch Ascorbinsäure reduziertem Cytochrom c in Rattenlebermitochondrien von einer Phosphorylierung begleitet ist.

POTTER und LYLE fanden in ihren Untersuchungen an isotonischen Homogenaten von Herz- und daneben einigen anderen Organen -, daß die Darstellung der oxydativen Enzymaktivität im Krebszyklus vom Gleichgewicht zwischen der Bildung von Phosphatverbindungen hohen Energiepotentials durch oxydative Enzyme und ihrem Abbau durch verschiedene P h o s p h a - t a s e n abzuhängen scheint. In ihren Untersuchungen wiesen EICHLER und STÖBER Phosphatasen im Herzen nach, indem sie beobachteten, daß direkt in eine Herzkanüle zugesetztes Pyrophosphat ziemlich rasch umgesetzt wurde. Sie vermuten, daß die Phosphatasen auf der Oberfläche der Herzmuskelzellen lokalisiert ist. HELMREICH und GOLDSCHMITT stellten fest, daß Corhormon (embryonaler Herzextrakt) mittels seines Mg-Anteiles als Co-Fement der ATP-Dephosphorylierung fungiert. Anscheinend greift Corhormon in den Chemismus von Muskelkontraktion und Zellteilung ein.

b) Einfluß verschiedener Stoffe auf das Adenylsäuresystem

VASILIU und Mitarbeiter bestimmten im Myokard von Hunden vor und nach Vergiftung mit N a t r i u m - N i t r i t die Werte von anorganischem und Gesamtphosphor. Sie fanden im allgemeinen einen geringen Abfall der Werte, bisweilen aber auch einen leichten Anstieg. In Versuchen von PARSCHIN zeigte sich, daß große und mittlere Konzentrationen von N a t r i u m - F l u o r i d eine starke Verzögerung des fermentativen Zerfalls des Adenylphosphats verursachen. Die Versuche mit K a l i u m c y a n i d erwiesen, daß ein sofortiger Zerfall der ATP eintritt. Die kombinierte Einwirkung von NaF und KCN ergab das gleiche Resultat. Diese rasche Wirkung des KCN beruht auf dem

Einfluß des letzteren auf den Atmungsprozeß der Muskelzellen, wobei infolge der Atmungshemmung ein sofortiger Zerfall des Pyrophosphats erfolgt. Durch gebildete Milchsäure und Kohlensäure sinkt das pH im Kaninchenherzen und damit der Kreatingehalt. Wird Kohlensäure abgepumpt und ist das pH konstant, so ist der Kreatingehalt von letzterem abhängig (DECHERD und Mitarbeiter). MONROBE untersuchte die Wirkung von KCN auf das mit Ringerlösung schlagende Krötenherz. Unter diesen Bedingungen zeigt das anorganische Phosphat keine Änderungen, während Phosphagen und Lactacidogen gar nicht oder nur geringfügig gespalten wurden. Vergiftung mit KCN im Anschluß an längere Durchströmung mit Ringerlösung führt zur Verminderung des anorganischen Phosphats, bei geringfügiger Zunahme von Phosphagen und Lactacidogen. Vergiftung mit S t i c k s t o f f bewirkt nach 10 - 90 Minuten voll- oder halbdiaistolischen Stillstand. Von den Fraktionen ist nur Lactacidogen leicht vermehrt.

In ihren Versuchen untersuchten GILOT und PETRUZZI an Rattenherzen den Einfluß von A r s e n i t auf die energiereichen Phosphorsäureester. Nach 40 Minuten verringert sich der ATP-Gehalt um etwa $1/4$, nach 90 Minuten um etwa die Hälfte gegenüber den Kontrollwerten. Der Phosphokreatinwert des Herzens ist unbedeutend.

DECHERD und Mitarbeiter stellten den Effekt myokardschädigender Einflüsse durch C o f f e i n und S p a r t e i n zusammen mit Adrenalin auf den Kreatingehalt des Herzmuskels fest. Sie fanden, daß in den ersten zwölf Stunden der Kreatingehalt steigt, um dann abzusinken. Die Stärke des Abfalls zeigt Beziehungen zu dem Ausmaße der Myokardschädigung und der Tod des Tieres tritt ein, wenn der Kreatinwert $2/3$ der Norm unterschreitet. Beim Einsetzen respiratorischer Vorgänge wird ein Wiederansteigen des Kreatingehaltes beobachtet. Wenn Schädigung ^{-en)} durch B a r b i t u r a t e eingetreten sind, wird ein vermehrter Gehalt an Kreatinphosphat ohne Änderung am labilen Nucleotidphosphor gefunden. Diese Art der

Herzschädigung läßt sich also nicht auf eine verminderte Produktion energiereicher Phosphatverbindungen zurückführen.

ALBAUM und Mitarbeiter injizierten Ratten 5 - A d e n y l - s ä u r e und stellten im Herzen eine signifikante Zunahme des ATP-Gehaltes fest. Auf Grund ihrer Versuche fanden HEGGLIN und Mitarbeiter, daß im Herzmuskelhomogenat der Ratte die ATP-ase Aktivität durch C h l o r a l h y d r a t , U r e t h a n , N a t r i u m - O x a l a t , N a t r i u m - F l u o r i d , K u p f e r - S u l f a t und V e r a t r i n deutlich gehemmt wurde.

WOLLENBERGER und YAFFE vermuten, daß B e r n s t e i n - s ä u r e in genügender Quantität zu Herzmuskelstreifen von Hunden zugesetzt, die Phosphorylierungsprozesse herabsetzt und so zu einem Abfall der Konzentration an Phosphokreatin und ATP führt.

Während in der Vorpubertät die Kreatinsynthese im Herzen lediglich durch die Möglichkeit seiner Ansammlung begrenzt wird, scheinen in der Nachpubertät h o r m o n a l e Einflüsse die Synthese zu hemmen. Die Hormone haben vermutlich ihren Ursprung außerhalb des Herzgewebes (BRETTAUER und Mitarbeiter). An weißen Ratten untersuchten ORES und ABELIN den Einfluß von Adrenalin, Insulin, Hypophysenvorderlappenhormon, ACTH, Cholin und Fruktose auf den Kreatingehalt der Herzmuskulatur. Aus den Versuchen geht hervor, daß der Einfluß auf den Kreatingehalt ein unspezifischer sein muß.

Der Phosphokreatingehalt des Herzens nimmt ebenso wie bei der Vagusreizung auch bei der Sympathicusreizung deutlich ab. Diese Tatsache stellt eine Stütze dar für die Hypothese von MARTINO, nach der der Phosphokreatingehalt zur Aktivität der neuromuskulären Verbindungen in Beziehung steht. MAKAREWITSCH - GALPERINA stellte fest, daß in Gegenwart von Adrenalin, Acetylcholin und bei der Vagusreizung die phosphorylierten Nucleotide des Herzmuskels einen geringeren Phosphorgehalt als das ATP der Skelettmuskulatur zeigen.

Die Nebenniere scheint in erster Linie die Phosphorylierungen zu beeinflussen (PENDEL). Ein Mangel an Nebennierenrindenhormon führt zu einer Verminderung des Hexosemonophosphorsäureesters im Herz- und Skelettmuskel. Eindeutige Veränderungen der ATP und Kreatinphosphorsäure waren jedoch nicht nachweisbar (SCHUMANN).

Weiterhin fand SCHUMANN in seinen Versuchen an weißen Ratten, daß unter dem Einfluß kleiner Mengen Thyroxin am ruhenden Tier lediglich eine deutliche Verminderung des Phosphagengehaltes nachzuweisen ist, während Adenylpyrophosphorsäure nicht wesentlich verschieden von der Norm war. Nach anstrengender Arbeitsleistung und nachdem die Tiere mit Thyroxin vorbehandelt waren, erfolgte eine weitgehende Verminderung an Phosphagen und Adenylpyrophosphat. Es zeigte sich, daß der Herzmuskel durch erhöhte Leistung gegenüber der schädigenden Wirkung von Thyroxin empfindlicher wird. Dagegen stellte BERG nach Verfütterung hoher Dosen Thyroxin eine 25 - 50 %ige Abnahme der Adenylpyrophosphorsäure im Herzmuskel fest. Bei Verfütterung des thyreotropen Hormons der Hypophyse zeigte sich das gleiche Verhalten. Später jedoch wurde dieser Zustand wieder völlig aufgehoben. Die durch Thyroxin erzeugte Verminderung der Adenylpyrophosphorsäure wird durch Vitamin C verhindert. BODANSKY und PILCHER fanden nach Schilddrüsenverfütterung eine Abnahme des Kreatin-gehaltes des Herzmuskels. Thyreidektomierte Ratten, die mit Glukose oder Glukose-1-Phosphat behandelt wurden, wiesen einen niedrigen Phosphokreatinwert des Herzmuskels auf. BERTOLINI und PALO vermuten, daß Schilddrüsenhormon auf die Synthese von Phosphokreatin einwirkt und daß Thyreidektomie zu einer Hemmung dieser Reaktion führt. Die normalen Werte bei mit ACTH und Glukose-1-Phosphat behandelten Ratten können möglicherweise dadurch erklärt werden, daß ACTH entweder einen ähnlichen Wirkungsmechanismus besitzt wie das Schilddrüsenhormon oder als Ersatz für dieses wirkt.

STEIN und WERTHEIMER stellten dagegen bei thyreoidektomierten Ratten eine Vergrößerung des Gesamtkreatiningehaltes fest.

Es ist interessant, zu diesen speziellen Verhältnissen des Herzmuskels die Arbeiten MARTIUS' heranzuziehen. Nach MARTIUS kommt es durch Thyroxin zu einer Entkopplung von Atmung und Phosphorylierung. Der P/O-Quotient fällt ab, d.h. die Atmung, der Sauerstoffverbrauch steigt an, der Einbau von anorganischem Phosphat in energiereiche Verbindungen nimmt ab. Grob gesagt wird damit die Energie-Ausbeute trotz Ansteigen der Oxydationsprozesse geringer.

Versuche von MOR an Herzmitochondrien von weißen Ratten erwiesen, daß Progesteron die ATP-ase der Herzmitochondrien um 25 % hemmt. Auf Grund ihrer Versuche bezeichneten HAARMANN und FEIGELSON die Wirkung von Hexokinase + Glukose als enzymatische Entkoppelung von ATP von seinen eigentlichen Aufgaben.

MULDER und Mitarbeiter untersuchten Kaninchenherzen nach Vitamin E-Mangeldiät. Die Gewebsanalysen für Kreatinphosphat ergaben einen erheblichen Rückgang, während der Gehalt an anorganischem Phosphat und ATP nicht sicher verändert war. Verminderte Kreatinphosphatbildung oder ein Sauerstoffmangel werden von den Verfassern nicht als Grund für die Verringerung der Werte im Herzmuskel angenommen. Man ist hingegen der Meinung, daß die erhöhte Kreatinurie bei den Mangeldiätversuchen für die Kreatinphosphatverminderung verantwortlich zu machen ist. Versuche von CERRUTI und ALCOSER zeigten, daß Tiere, welche Vitamin E bekommen hatten, gegenüber Kontrollen eine auffällige Zunahme von Kreatin und Phosphokreatin erkennen ließen.

Wo das Herz unter Kalium - Wirkung in Diastole stillsteht, bildet sich mehr Kreatinphosphorsäure und weniger freie Orthosäure als normal, wogegen der Herzmuskel, wenn

das Herz unter Ca^{++} in Systole stehen bleibt, weniger freie Kreatinphosphorsäure und mehr anorganische Orthophosphorsäure enthält. RÄIHÄ und Mitarbeiter nehmen an, daß das Kalium die Kreatinphosphorsäure fördert, daß die Energie von einer gleichzeitigen kräftigen Milchsäurebildung bezogen wird. Aus den durchgeführten Versuchen von SLATER und CLELAND an Herzmuskelsarkomosomen von Ratten konnte nichts sicheres über den Wirkungsmechanismus von Ca^{++} auf die Atmungs- und Phosphorylierungsaktivität ausgesagt werden. Am wahrscheinlichsten ist die Erklärung, daß unter dem Einfluß von Ca^{++} ein Verlust von energiereichen Phosphatverbindungen eintritt. Diese scheinen zur Erhaltung der Struktur der Sarkomosomenmembran notwendig zu sein.

c) Wirkung der Adenylsäuren auf das Herz

Die Entdeckung der pharmakologischen Eigenschaften der Adeninnucleotide stammt erst aus letzterer Zeit. Die Anwendungsmöglichkeiten der Adeninverbindungen können dadurch erklärt werden, daß sie Träger hoher Energiemengen, Gewebshormone und Bausteine zahlreicher Fermentsysteme sind.

Man ist unter allen Umständen in der Lage, durch Zufügung von Adenosin triphosphorsäure, sei es von außen, sei es von innen, die Herztätigkeit wieder anzufachen. Freilich ist es erforderlich, daß alle Stoffwechselprodukte aus dem Herzen laufend entfernt werden (BABSKIJ und Mitarbeiter).

Die gleiche Wirkung auf die Ventrikelkontraktion fand auch JERSINA und er erklärte, daß dies weniger mit der energiereichen Rolle der ATP zu tun habe als vielmehr mit einer Stimulierung der Herzarbeit auf Kosten der im Herzmuskel noch vorhandenen eigenen Energiequellen. Aus Versuchen von EMDEN ergibt sich, daß die Herzwirksamkeit der Substanzen der Adenylsäuregruppe mit dem Grade der Phosphorylierung

eher abnimmt. Die Herzwirksamkeit ist mit den Vorgängen des tieferen Abbaues der Adenylsäureverbindungen, insbesondere mit der Desaminierung unter Ammoniak verknüpft.

KOKAS und Mitarbeiter untersuchten genauer die bekannte Tatsache, daß C o r h o r m o n die Arbeitshypertrophie des Herzmuskels verändert, während die Leistungsfähigkeit steigt. Sie ließen weiße Ratten täglich bis zur Erschöpfung schwimmen. Die mit ATP und Corhormon behandelten Gruppen zeigten einen geringen Trainingserfolg, während die mit dem Guanylsäurederivat behandelten Gruppen ihre Schwimmzeiten in 3 Wochen um das 3-fache verlängerten.

KERSCHNER berichtete über einen Fall mit diencephal bedingter Thyreotoxikose, bei dem eine "energetisch dynamische Herzmuskelinsuffizienz" bestand. Durch kombinierte Gaben von Kalium und ATP konnte letztere beseitigt werden.

III. Der oxydative Endabbau als Energiequelle des Herzmuskels

a) Atmungskette, Zitronensäurezyklus und Atmungskettenphosphorylierung im Allgemeinen

Die Gewinnung von Energie erfolgt über die Verbrennung der Nährstoffe in der Zelle. Es handelt sich dabei jedoch nicht um eine direkte Oxydation, eine Reaktion der Nährstoffe mit Sauerstoff, sondern die Oxydation von organischen Substanzen in der Zelle ist immer eine Dehydrierung. Der Eintritt von Sauerstoff in die Substrate erfolgt dabei über eine Anlagerung von Wasser.

Die Energie, die dabei frei wird, setzt sich dabei nur zu einem kleinen Teil in Wärme um. Der überwiegende Anteil dient - wie wir bereits ausführlich erwähnten - zum Aufbau von energiereichen Phosphatverbindungen, die der Zelle jederzeit als frei transponierbare Energiespeicher zur Verfügung stehen.

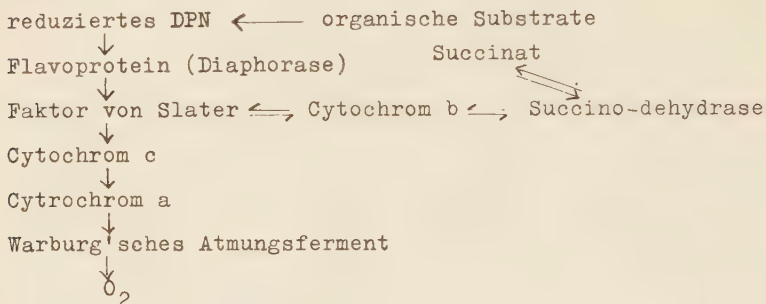
Wie ist nun die oben erwähnte biologische Oxydation zu denken? WIELAND nahm in seiner Theorie an, daß der Wasserstoff der organischen Verbindungen innerhalb der Zellen durch sog. Oxydasen aktiviert würde und dadurch befähigt wird, auf den molekularen Sauerstoff überzugehen, was eine Dehydrierung der organischen Verbindung bedeuten würde. Wasserstoff und Sauerstoff würden vorübergehend Wasserstoffsuperoxyd bilden, das aber durch die Katalase rasch zerlegt würde. Heute stellt man sich vor, daß zwar der Wasserstoff der Substrate durch Dehydrasen aktiviert wird, dann aber zum größten Teil nicht mit Sauerstoff reagiert, sondern von den Cofermenten der Zelle aufgenommen wird. Stoffe, die den Wasserstoff irgendeines Substrates aufnehmen, bezeichnet man allgemein als Wasserstoffakzeptoren, die abgebenden als Wasserstoffdonatoren.

Das Co-Ferment, das zunächst den Wasserstoff aufnimmt, stellt ein Redoxsystem dar. Die Co-Fermente der Zelle sind das Triphosphopyridinnucleotid (TPN) und das in der Hefe gefundene Diphosphopyridinnucleotid (DPN), ersteres auch als Codehydrase I, letzteres als Codehydrase II bezeichnet. Der Bestandteil des Co-Fermentes, in dem sich speziell der Wasserstofftransport abspielt, ist das Nicotinsäureamid. Die Übertragung des Wasserstoffes kann allerdings nur dann stattfinden, wenn das Co-Ferment mit einem spezifischen Protein verbunden ist, dem Zwischenferment WARBURGs.

Um das Co-Ferment funktionstüchtig zu erhalten, muß der angelagerte Wasserstoff wieder abgegeben werden: das hydrierte Pyridinnucleotid muß wieder zurückoxydiert werden. Dazu dient ein weiteres Redoxsystem als Wasserstoffübertrager, das Flavin des gelben Fermentes. Der übertragene Wasserstoff reagiert aber hier mit Sauerstoff so langsam, daß zu dessen Oxydation ein weiteres System eingeschaltet wird, die Cytochrome. Hier wird endlich der Wasserstoff am dreiwertigen Cytochromeisen zum Wasserstoffion oxydiert. Diese

Reaktionskette, in deren Ablauf der Wasserstoff schließlich zu Wasser oxydiert wird, bezeichnet man als Atmungskette. Eine Übersicht über die Abläufe gibt noch einmal Tab. 1.

Tabelle I



Durch die Arbeiten v. MARTIUS' wissen wir, daß Phyllochinon und alpha-Tocopherol in die Atemkette eingreifen, so daß nach dem Vorschlag MARTIUS' das Atemkettenschema noch durch Vitamin K und E erweitert werden muß (wahrscheinlich zwischen Cytochrom b und c oder dem Flavoprotein und Cytochrom c). In diesem Zusammenhang sei auch noch auf die Wirkung des Tyroxins auf Atmung und Energieausbeute hingewiesen. Dieses Hormon bewirkt eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches, also eine Erhöhung der Atmung, und ein Absinken der Energieausbeute. MARTIUS bezeichnet diese Wirkung als Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung.

Haben wir in den letzten Abschnitten den Gang der biologischen Oxydation umrissen, so müssen wir uns jetzt fragen, wie die Vielzahl der zugeführten Nährstoffe mittels dieses Systems verbrannt und in Energie überführt wird. Die Zelle besitzt tatsächlich ein System, durch ein und denselben Arbeitsgang eine Energiegewinnung aus verschiedenartigsten

Verbindungen nutzbar zu machen. Längere Kohlenstoffketten werden nämlich zu C_3 -Gliedern gespalten und weiter durch Decarboxylierung in C_2 -Glieder überführt. Das trifft zu für Kohlenhydrate (Hexosemoleküle) und höhere Fettsäuren sowie einen großen Teil von Aminosäuren. Brenztraubensäure (C_3) und Essigsäure (C_2) stehen aber am Anfang eines Cyclus, innerhalb dessen diese Kohlenstoffketten zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden. Im Prinzip handelt es sich um folgendes: Die Brenztraubensäure (Pyruvat) oder die daraus entstandene Essigsäure kondensiert sich mit einer C_4 -Kette (Oxalessigsäure). Im Verlauf des Cyclus werden zwei C-Atome als CO_2 abgegeben und der Wasserstoff auf die oben beschriebenen Akzeptoren übertragen. Dabei wird eine O_4 -Verbindung wieder regeneriert, die von neuem mit einer C_3 - oder C_2 -Kette reagieren kann. Die C_6 -Verbindung ist wahrscheinlich zunächst Citronensäure, nach der der Cyclus benannt wurde, der außerdem mit dem Namen H.A. KREBS verbunden ist.

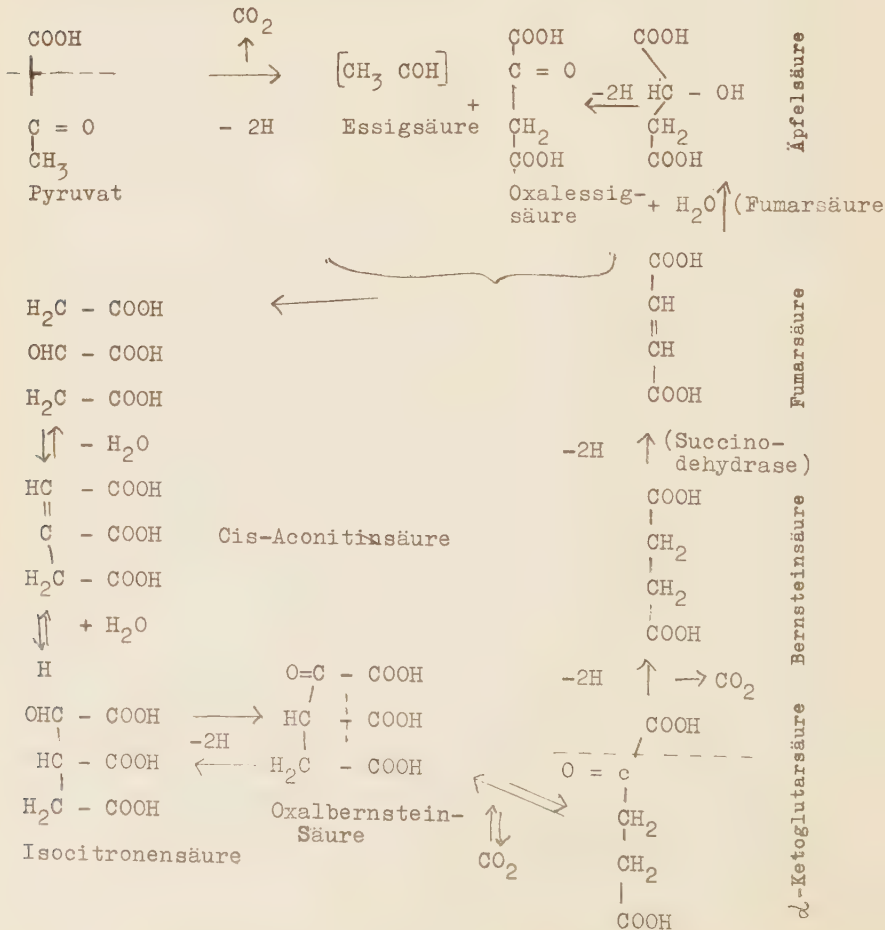
Im Einzelnen können wir den Verlauf des Cyclus folgendermaßen aufzeichnen (LEUTHARDT, F.): Die Brenztraubensäure wird zunächst durch eine oxydative Decarboxylierung in "aktivierte Essigsäure" übergeführt. Der Essigsäurerest (C_2) reagiert nun mit Oxalessigsäure (C_4) unter Bildung von Citronensäure (C_6). Die letztere wird über cis-Aconitinsäure in Isocitronensäure verwandelt. Diese wird dehydriert, und es entsteht Oxalbernsteinsäure, die als beta-Carbonsäure Spaltung in CO_2 und alpha-Ketoglutarinsäure erleidet (C_5). Nun folgt eine zweite oxydative Decarboxylierung, die zu Bernsteinsäure (C_4) führt. Damit sind beta C-Atome als CO_2 eliminiert worden; bilanzmäßig ist also der Kohlenstoff des Pyruvates vollständig in CO_2 übergegangen. Die Bernsteinsäure wird nun zu Fumarsäure dehydriert, die letztere geht durch Wasseranlagerung in Apfelsäure über, diese wird zu Oxalessigsäure oxydiert, und der Kreislauf kann nun von neuem beginnen.

Die "aktivierte Essigsäure" konnte durch Entdeckung des Coencym A aufgeklärt werden, das in Gegenwart von ATP die Essigsäure zu Acetylierungen verschiedener Art befähigt.

Eine Übersicht über den Cyclus gibt Tab. II. Sie ist wie die beiden anderen Tabellen dem Lehrbuch LEUTHARDTs entnommen.

Tabelle II

Schema des Citronen-Säure-Cyclus



Zu den einzelnen Stufen sei noch folgendes vermerkt:
Bildung des Citrats aus Pyruvat: zunächst erfolgt eine oxydative Decarboxylierung unter Bildung von aktivierter Essigsäure, DPN wirkt dabei als Wasserstoffakzeptor. Es schließt sich eine Kondensation der aktivierten Essigsäure mit Oxalacetat an.

Die Bildung der Isocitronensäure erfolgt über das gemeinsame Anhydrid, die cis-Aconitinsäure, und wird durch das Ferment Aconitase bewirkt.

Aus der Isocitronensäure entsteht durch Dehydrierung die Oxalbernsteinsäure, die als beta-Ketosäure instabil ist und in alpha-Ketoglutarsäure und CO_2 zerfällt. Dabei wirkt TPN als Wasserstoffakzeptor, wobei die Gegenwart von Mn^{++} wichtig ist.

Die Bernsteinsäure wird durch eine oxydative Decarboxylierung aus der alpha-Ketoglutarsäure gebildet. Wasserstoffakzeptor ist die Cozymase. Aneurinpyrophosphat und Magnesium sind Co-Fermente, Coenzym A und alpha-Liponsäure sind ebenfalls beteiligt.

Aus der Bernsteinsäure entsteht durch Dehydrierung Fumarsäure, das Ferment ist die Succinoxidase oder Succinodehydase. Der Wasserstoff wird dabei vom Cytochromsystem oxydiert, wahrscheinlich vom Cytochrom b. HCN und Malonsäure hemmen die Reaktion.

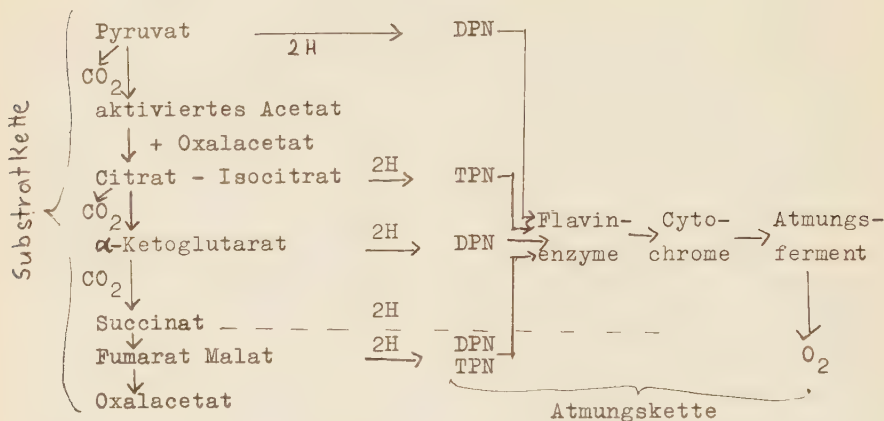
Durch Anlagerung von Wasser entsteht aus der Fumarsäure die Apfelsäure. Das Ferment heißt Fumarase.

Die Maliccodehydrase dehydriert die Apfelsäure zur entsprechenden Ketosäure, der Oxalessigsäure. Der Wasserstoffakzeptor ist die Codehydrase I (Cozymase). Die Oxalessigsäure ist als beta-Ketosäure instabil - besonders bei saurer Reaktion - und wird spontan in Brenztraubensäure und CO_2 gespalten.

Eine Übersicht über das Zusammenspiel des Abbaus der C-Ketten in CO_2 und Wasser im Citronensäurecyclus einerseits

und der Atmungskette andererseits will Tab. III vermitteln.

Tabelle III



Der Aufriß von Atmungskette und Citronensäurecyclus stützt sich auf das Lehrbuch LEUTHARDTs und einigen zusammenfassenden Darstellungen von KREBS und MARTIUS. Er sollte den einzelnen Angaben spezieller Verhältnisse des Herzmuskels vorangestellt werden.

b) Verhältnisse des Herzmuskels

Das Cytochromsystem C (A, B) wirkt in Verbindung mit der Cytochromoxydase als sauerstoffübertragendes Fermentsystem. Die Sauerstoffübertragung wird durch fortgesetzte Wertigkeitsänderung am Eisenatom ermöglicht. Es scheint eine Proportionalität zwischen Cytochromgehalt des Herzens und dem Gesamtumsatz des Körpers zu bestehen (BIÖRCK).

MILLER und OLSON fanden am Entenherzmuskel, daß am Umsatz von Pyruvat und Lactat oxydative und nichtoxydative Reaktionen beteiligt sind. Bei den nichtoxydativen Reaktionen dürfte es sich um Aufbau von Kohlenhydratvorstufen über die Glykolyse handeln. Jedenfalls wird das nichtoxydative

Verschwinden von Pyruvat durch Hemmstoffe der Glykolyse wesentlich verringert. Die in Versuchen mit Hemmstoffen erzielten Werte deuten an, daß der Anabolismus im Stoffwechsel von Pyruvat und dl-Lactat eine wesentliche Rolle spielt und daß er möglicherweise über Triosephosphat verläuft. Fluorid hemmte den Pyruvatverbrauch um 50 % bei geringer Konzentration, während die Lactatutilisation auch durch starke Konzentrationen nicht beeinflußt wurde. Hieraus scheint hervorzugehen, daß der Anabolismus von Lactat und Pyruvat zumindest zunächst auf verschiedenem Wege verläuft. Die hemmende Wirkung von Malonat läßt sich zwanglos durch Blockierung des Zitronensäurezyclus erklären.

KIßSCH fand in seinen Versuchen, daß durch die Stoffwechselprodukte Brenztraubensäure und Milchsäure eine Sensibilisierung gegen Ca-Salze stattfindet.

Bei Vitamin B₁-Mangelratten stellte LU fest, daß Blutpyruvat und Bradycardie parallel gingen. Die Herztätigkeit normaler Tiere wurde durch Injektion von Brenztraubensäure auch in hohen Dosen nicht beeinflußt.

Bei Durchströmung am überlebenden Kaninchenherzen fanden BARCROFT und Mitarbeiter, daß Na- A c e t a t in ähnlichem Ausmaße verschwindet wie Glukose. Während die Schlagdauer des Herzens ohne Substrat nur zwei Stunden beträgt, wird sie durch Zusatz von Acetat auf 4 - 6 Stunden verlängert.

OCHOA und Mitarbeiter konnten das sogenannte k o n d e n s i e - r e n d e E n z y m aus Schweineherzen mit Phosphatpuffer extrahieren. Die Bestimmung von kondensierendem Enzym beruht auf Umwandlung von Acetylphosphat und Oxalacetat zu Citrat und Orthophosphat in Gegenwart von Coenzym A und Transacetylase. Die Bildung der Zitronensäure ist der Menge von kondensierendem Enzym direkt proportional.

Wegen der Bedeutung des C o - E n z y m A für Acetylierungen und der Beziehung der Pantothersäure zu diesem Ferment, untersuchten OLSON und STARE den Stoffwechsel von Acetat und Pyruvat in Homogenaten und Schnitten des Entenherzmuskels unter Pantothersäuremangel. Es ergab sich, daß der Co-Enzym A - Gehalt des Vorhofs und des Ventrikels bei Pantothersäuremangel um 40 - 80 % reduziert wird. Mit Pyruvat als Substrat werden Sauerstoffverbrauch und Pyruvatumsatz bedeutend herabgesetzt, es besteht jedoch keine Relation zur Co-Enzym A - Abnahme. Die Angaben der Oxydationsgröße des Carboxyl-C Atoms und des -C Atoms von Pyruvat bestätigen ebenso wie die Untersuchungen der Citratbildung die Ansicht, daß das Co-Enzym A die Kondensation der von Pyruvat stammenden C₂-Fragmente mit Oxalacetat zum Citrat katalysiert.

Aus Versuchen von PLAUT geht hervor, daß isolierte Mitochondrien von Meerschweinchen die Glieder des Zitronensäurezyclus, Succinat, Fumarat, Malat und α -Ketoglutarat oxydieren. Vielleicht muß zugesetztes Zitrat erst durch einen Faktor aktiviert werden, der bei der Darstellung der Mitochondrien ausgewaschen wird. Die Fähigkeit eines Mitochondrienpräparates zur Oxydation von Citrat kann wiederhergestellt werden durch DPN oder Nikotinsäuremononucleotid. MEDUSKI stellte fest, daß in dem von ihm aus Herzmuskel von Schweinen hergestelltem Homogenat, das nur mit Wasser gewaschen wurde, nach Zusatz von gekochtem Herzmuskelextrakt Zitronensäure gebildet wird, deren Ausbeute sich durch Zusatz von Na H CO₃ erhöhen läßt. MEDUSKI nimmt an, daß beim Auswaschen mit Na H CO₃-Lösung die Zitrogenase entfernt wurde.

LINDESBAUM und Mitarbeiter fanden an Rattenherzen nach Verabreichung von Fluoracetat, daß die maximale Zitratkonzentration der angewandten Fluoracetatdosis weitgehend parallel geht. Eine Gewöhnung an Fluoracetat tritt nicht ein.

In Versuchen von FAWAZ zeigte sich nach Injektion von C_4 -Substanzen des Zitronensäurecyclus wegen des erhöhten Angebotes von Oxalsäure eine vermehrte Zitratanreicherung. Nach Injektion von Acetat erfolgte wegen Verdünnung der Fluoressigsäure eine vermehrte Zitratanreicherung. Pyruvat hatte im Herzen eine geringe Steigerung des Zitratpiegels zur Folge. Die Befunde mit Pyruvat und Propionat scheinen gegen einen Abbau des Propionats über Pyruvat zu sprechen. Beim unvergifteten Tier wurde jene Beeinflussung der Zitronensäure des Herzens nicht beobachtet.

Bei Oxydation von α -Ketoglutarat durch Sauerstoff erfolgt nach SLATER die gesamte Phosphorylierung bei der Übertragung des Wasserstoffes zwischen Substrat und Cytochrom c.

Aus Schweineherz wurden nach den Untersuchungen von KAUFMANN und Mitarbeitern folgende spezifisch wirksamen Fermentfraktionen angereichert.

1. α -Ketoglutaratdehydrogenase, die die Dehydrierung von α -Ketoglutar säure mit Co-Enzym A und DPN zu Succinyl-Co-Enzym A und CO_2 und DPNH katalysiert.
2. Succinyl-Co-Enzym A-Deacylase, die Succinyl-Co-Enzym A zu Succinat und Co-Enzym A hydrolysiert und
3. ein phosphorylierendes Enzym, das Succinyl-Co-Enzym A reversibel mit ADP und anorganischem Phosphat zu Succinat, Co-Enzym A und ATP verändert.

Die Koppelung der Reaktionen 1 und 3 führt zu der mit α -Ketoglutar säureoxydation verknüpften Substratphosphorylierung. Tritt an Stelle von phosphorylierendem Enzym die Succinyl-Co-Enzym A-Deacylase, so unterbleibt die ATP-Bildung, da die Energie des Oxydationsprozesses durch Hydrolyse verloren geht.

In Untersuchungen von SLATER werden Übereinstimmungen und Unterschiede zwischen dem Bernsteinsäuredehydrase- und dem Dihydrocozymase-System erörtert. Das Dihydrocozymaseoxydase-System aus Herzmuskel wird durch Co gehemmt. Durch Belichtung

wird die Hemmung aufgehoben. Zusatz von Cytochrom c hat wenig Einfluß auf beide Fermentsysteme.

SIPPEL zeigte, daß die Zunahme der Succinoxydase-Aktivität im Herzen von Ratten- und Hühnerembryonen in zwei Schüben erfolgt. Der erste Schub endet etwa 4 Tage nach Einsetzen der Kontraktionen. Es folgt eine Periode von 2 - 4 Tagen, in denen die Aktivität nahezu gleich bleibt. Dann setzt der 2. Schub ein, wobei die Aktivität zunächst sehr steil, dann langsamer zunimmt. Das Maximum der Aktivität wurde bei der Geburt erreicht. Die Succinoxydase ist in einem ständig sich steigerndem Überschuß über den Bedarf vorhanden. Die Zunahme pro mg Stickstoff ist auf die Vermehrung der Mitochondrienpopulation zurückzuführen.

Succinat-Cytochrom-c-Reduktase und DPNH-Cytochrom-c-Reduktase im Herzmuskel werden durch Lecithinase A reaktiviert. Lösliche DPNH-Cytochrom-c-Reduktase bleibt unbeeinflußt. Diaphorase und Bernsteinsäuredehydrogenase werden durch Lecithinase A bei vollständiger Inaktivierung von DPNH-Oxydase und Bernsteinsäureoxydasesystem nur schwach gehemmt. Spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß der gegen Lecithinase A empfindliche Faktor zwischen den Cytochromen b und c lokalisiert sein muß. NYGAARD nimmt an, daß es sich bei den entsprechenden Lecithinase A -sensitiven Faktoren beider Systeme, die mit der enzymatischen Reduktion von Cytochrom c durch Bernsteinsäure bzw. DPNH verknüpft sind, um Phospholipide als strukturelle Faktoren mit verschiedener chemischer oder physikalischer Zusammensetzung handelt.

Dihydrocozymase-Cytochrom-c-Reduktase aus Herzmuskel wirkt bei Zimmertemperatur fast ebenso stark wie Succinat-Cytochrom-c-Reduktase. Die Konzentration des oxydierten Cytochrom c nimmt im Verlauf der Reduktion nicht exponential mit der Zeit ab. SLATER nimmt an, daß Dihydrocozymase-Cytochrom-c-Reduktase aus zwei oder mehr Enzymen besteht. Wird Dihydrocodehydrase unter anaeroben Bedingungen einem Herzmuskelpräparat zugesetzt, so werden nur

Cytochrom c und a reduziert, nicht aber Cytochrom b. BAI hemmt die aerobe Oxydation völlig, ebenso wird das Bernsteinsäure-Oxydase-System inaktiviert. Die wahrscheinlichste Erklärung für diese Befunde ist, daß der vom Verfasser entdeckte "Faktor", der im Bernsteinsäure-Oxydase-System zwischen Cytochrom b und Cytochrom c vermittelt, auch hier notwendig ist.

Herzmuskelgewebe und Extrakt bilden Milchsäure über dieselben Zwischenstufen wie der Skelettmuskel. Die Ausbeute an Milchsäure ist allerdings geringer und ebenso verlaufen auch die Zwischenreaktionen in geringerem Ausmaß, was durch die größere Empfindlichkeit des Glykolyse-Fermentes bzw. durch den geringeren Gehalt des Herzmuskels an Ferment erklärt werden kann (OCHOA). Nach BRIN und OLSON geht in Gegenwart des C o - F e r m e n t e s die Oxydation der Milchsäure nur bis zur Brenztraubensäure. Die Reaktion ist umkehrbar. Milchsäure-, Brenztraubensäure-Dehydrase und Co-Ferment werden als thermodynamisch reversibles Redoxsystem bezeichnet. Co-Ferment ist anscheinend nur für die Dehydrierung der Milchsäure, nicht aber für die Dehydrierung der Brenztraubensäure erforderlich. Messungen der spezifischen Aktivität von C¹⁴ markiertem 1(+)- Lactat und C¹⁴ carbonylmarkiertem Pyruvat vor und nach Incubation zeigen, daß nachher das nichtmarkierte Substrat etwa 40 % der ursprünglichen Aktivität des andern enthält, vermutlich durch Einstellen eines Gleichgewichtes durch Milchsäuredehydrogenase. Trotz der großen Austauschgeschwindigkeit zwischen Lactat und Pyruvat zeigt sich, daß dieses Ferment der begrenzende Faktor bei der Oxydation von Lactat zu CO₂ ist.

Anhand spektrographischer ^{mit}Messungen zeigen ADLER und Mitarbeiter, daß das Co-Enzym^{mit} der A-Dehydrase identisch ist, also gleich Cozymase ist. Als Zwischenprodukt der Reduktion von Brenztraubensäure zu Milchsäure nehmen Verfasser die Dihydro-Cozymase an. In Untersuchungen von NEILANDS wird die Aktivität von Milchsäure-Dehydrogenase durch P-Chlormercuribenzoat gehemmt. Oxalsäure hemmt die enzymatische

Reduktion von Pyruvat. SAKAI fand, daß in B-avitaminotischen Tieren im Herzmuskel der Gehalt an Lactodehydrogenase stark verringert ist.

Zweck der Untersuchungen von SCHLICK war, die Rolle des Bernstein-Fumar-Säure-Wasserstofftransportsystems bei der Herztätigkeit des Frosches zu untersuchen. Diese Versuche schließen zwar die Annahme nicht aus, daß die genannten Säuren als Brennstoffe verwendet werden, doch ist es wahrscheinlicher, daß sie als Wasserstoffüberträger gebraucht werden, da die um zwei Wasserstoffatome ärmere Fumarsäure auf die Arbeitsfähigkeit des Herzens den gleichen Einfluß wie die Bernsteinsäure hat. Der F u m a r s ä u r e - Gehalt des normalen Froschherzens ist kleiner als der des hypodynamischen und eben zum Stillstand gekommenen Herzens. Die lange Durchströmung wäscht also das Fumarat - Succinat-system nicht aus. Das Froschherz bleibt also nicht wegen Fumarsäuremangel stehen. Versuche von STARE und BAUMANN ergaben, daß die Sauerstoffaufnahme im Schweineherzen durch sehr kleine Mengen von Fumarat erhöht wird. Stoffe, die in Berührung mit Geweben Fumarat ergeben, wie Bernsteinsäure, Malonsäure und Oxalessigsäure, zeigten ähnliche Wirkung. Fumarat wirkt demnach als Katalysator.

Auf Grund seiner Versuche stellte YAMAMOTO fest, daß die hemmende Wirkung der O x a l s ä u r e auf die Milchsäuredehydrogenase nicht von der Ca-fällenden Wirkung der Oxalsäure abhängt.

Nach einer Hypothese von LIE'BECCQ und PETERS soll Fluoracetat ebenso wie Acetat im Stoffwechsel aktiviert und mit Oxalessigsäure in den Citronensäurezyklus einbezogen werden. Die so entstehende F l u o r z i t r o n e n s ä u r e hemmt dann den Zyklus und führt zur Anhäufung von Zitronensäure.

PAUL und Mitarbeiter konnten aus Herzmuskeln von Kaninchen ein C y c l o p h o r a s e - Präparat gewinnen. Durch dieses Präparat werden alle Glieder des Zitronensäurezyklus, geradzählige Fettsäuren und l-Glutaminat vollständig zu CO_2 und

H₂O oxydiert. Auch FULD und PAUL, SIMOLA und KALLIO fanden, daß das Cyclophorase-System Pyruvat quantitativ zu CO₂ und H₂O abbaut.

Wird Malonat zum Cyclophorase-System zugesetzt, so wird pro Mol umgesetzter Brenztraubensäure nur ein Atom Sauerstoff aufgenommen und es entsteht in stöchiometrischer Menge Acetat. Vermutlich hemmt Malonat den Abbau des primär entstehenden Acetyl-Co-Enzym A über den Zitronensäurezyklus und durch die Wirkung einer Acylase wird Acetyl-Co-Enzym A zu freiem Acetat aufgespalten. Auch durch mehrstündige Dialyse kann die Oxydation von Pyruvat auf der Stufe der Essigsäure unterbrochen werden. Vermutlich werden durch Dialyse endogene Reservestoffe oder für die Katalyse notwendige Substanzmengen entfernt, die für die den Zitronensäurezyklus einleitenden Kondensationsreaktionen notwendig sind (FULD und PAUL).

c) Einfluß verschiedener Stoffe auf die Atmungskettenphosphorylierung im Herzmuskel

Die Herzmuskulatur hält ihren Cytochrom c-Gehalt stärker fest als die Skelettmuskulatur, nur bei B l e i - Vergiftung ist eine bedeutende Verminderung an Cytochrom c wahrnehmbar (BENKÖ). Bei C h l o r o f o r m n a r k o s e tritt im Herzmuskel eine Anhäufung von Lactacidogenphosphorsäure und Milchsäure auf. Der durch Schädigung der Oxydationsvorgänge erzeugte unvollständige Abbau der Zellzerfallsprodukte ist wahrscheinlich der Grund für ihren mangelhaften Abbau. Der Herzmuskel ist gegenüber Chloroformnarkose widerstandsfähiger als der Skelettmuskel (SCHENK). LIEBIG fand bei Chloroformnarkose das Glykogen im Herzmuskel stark gesteigert und eine Vermehrung des berechneten Kohlenhydratbestandes. Bei B l a u - s ä u r e - Vergiftung fand SCHENK ähnliche Ergebnisse wie bei Chloroformnarkose.

SLATER versucht eine Klärung der widersprechenden Literaturangaben bezüglich der Umkehrbarkeit der Hemmungsreaktion

des Bernsteinsäure-Oxydase-Systems durch verschiedene S H - b i n d e n d e R e a g e n z i e n . Die Messungen zeigten einen relativ langsamen Verlauf der Hemmung des Bernsteinsäureoxydase-Systems durch p-Aminophenylarsenoxyd, o-Jodosobenzoat und oxydiertes Glutathion, während p-Chlormercuribenzoat viel schneller hemmte. P-Aminophenylarsenoxyd wirkt auf das Enzymsystem vor allem durch Hemmung der Bernsteinsäuredehydrogenase, wogegen o x y d i e r e n d e A g e n z i e n wie o-Jodosobenzoat und oxydiertes Glutathion oder Cuprisalze mehr das Oxydasesystem angreifen, möglicherweise durch Oxydation der Bindung zwischen Bernsteinsäuredehydrase mit der Cytochromoxydase. Bei Behandlung mit p-Chlormercuribenzoat wurde die gehemmte Dehydrase weitgehend durch Cyanidlösung und das Oxydasesystem durch reduziertes Glutathion oder denaturiertes Globin reaktiviert. Die Unterschiede können zum Teil dadurch erklärt werden, daß p-Chlormercuribenzoat mit einer SH-Gruppe reagiert, während die anderen Hemmstoffe 2 SH-Gruppen benötigen.

Die Fluoressigsäurevergiftung führt nach FAWAZ zu einer Anhäufung von Zitronensäure und scheint also den Zitronensäurezyklus zu blockieren. Ob die Hemmung des Zyklus kausal mit der Herzinsuffizienz zusammenhängt, kann der Verfasser noch nicht entscheiden. Gleichzeitig kommt es zu einer Abnahme der Kreatinphosphorsäure. Es ist anzunehmen, daß die Insuffizienz wenigstens zum Teil dadurch bedingt ist. Die Frage liegt nahe, ob nicht die Herzinsuffizienz durch Fluoressigsäure unter Umständen infolge vermehrter Bildung von Ca durch die angehäuften Zitronensäure zustande kommen könne. Gegen diese Vermutung spricht allerdings, daß das EKG keine Anzeichen von Hypocalcämie erkennen läßt.

Im Warburg-Apparat konnte GEMMILL die Oxydation von Succinat durch Rattenherzhomogenate nach Zugabe von

Thyroxin steigern. Er fand, daß die Zunahme der Thyroxinkonzentration proportional war. Die Oxydation von Ascorbinsäure wird durch Thyroxin nicht beeinflußt, ebensowenig die Oxydation von reduziertem Cytochrom c. Thyreoglobulin bewirkte eine leichte Zunahme der Succinatoxydation.

Bei den thyreoidektomierten Tieren war der Coenzym A Spiegel gegenüber den Kontrollen erhöht. TABACHNIK und BONNYCASTLE konnten ferner zeigen, daß Trijodthyronin in 1/5 der angewandten Thyroxindosis den gleichen Effekt auf den Coenzymspiegel im Gewebe hat.

Nach der Methylenblaumethode fand SAKAI den Gehalt an Wasserstoffdonatoren in den B - avitaminotischen Tieren geringer als am Normaltier oder nach akutem Hunger. Auch die Dehydrogenase ist stark vermindert. Nach Zufuhr von Vitamin B wurden wieder normale Werte erhalten. Zusatz von Nebennierenrinde zu der Vitamin-B-freien Diät verzögerte das Auftreten der Avitaminose. Wird Herzmuskelbrei von Schweinen bei niedriger Temperatur einige Tage aufbewahrt, so wird nach GRUBER und MEYER Thiaminpyrophosphat abgebaut und die Aktivität bezüglich des Pyruvatsatzes geht zurück. Zusatz von Thiaminpyrophosphat reaktiviert annähernd vollständig. Die Acetoinbildung wird durch Thiaminpyrophosphat verstärkt.

Calcium und Aluminium zeigten nach RAPOPORT und NIERADT im Succinoxydasesystem einen spezifischen zwischen Cytochrom c und Succinodehydrogenase lokalisierbaren Aktivierungseffekt.

Versuche von WAINIO und Mitarbeiter an Rattenherzen ergaben, daß weder Eiweißmangel noch Nahrungsbeschränkung eine signifikante Wirkung auf die Enzymaktivität pro mg Gewebsstickstoff bei den drei geprüften Fermenten, Cytochromoxydase, Succinodehydrogenase und DPN-Cytochrom-c-Reduktase hervorruft. Die Gesamtaktivitäten der Fermente waren etwa proportional der Gesamteiweißmenge des Herzens.

IV. Der Kohlenhydratstoffwechsel

Über die Energiespeicherung in Form der energiereichen Phosphatverbindungen ist bereits in einem vorhergehenden Abschnitt berichtet worden. Alle energiefordernden Prozesse in der Zelle werden aus diesem Reservoir gespeist. Als Energiequelle zum Aufbau dieser Phosphatverbindungen dient die Oxydation der Kohlenhydrate. Die Verhältnisse des Kohlenhydratstoffwechsels im Muskel sollen daher zunächst ganz allgemein dargestellt werden.

Die unmittelbare Energiequelle ist das Muskelglycogen, also die Glukose. Zwei Möglichkeiten des Abbaues waren erwähnt worden: die oxydative Atmungskettenphosphorylierung und die Glykolyse, die nach MARTIUS nur zu einem geringen Anteil an der Energiegewinnung beteiligt ist.

Was die Glykolyse anbetrifft, berichtet LEUTHARDT zusammenfassend, daß die Muskeltätigkeit einen großen Energieaufwand in kurzer Zeit erfordert. Bei starker Arbeit genüge die Diffusionsgeschwindigkeit des O_2 nicht, um genügend Energie auf oxydativem Wege bereitzustellen, so daß der Muskel auf eine sauerstoffunabhängige Reaktion angewiesen sei, nämlich die Glykolyse. Dabei wird das ADP in ATP überführt, wobei die Glukose zu Milchsäure umgewandelt wird.

Bei dem Abbau der während einer Kontraktionsphase entstandenen Milchsäure ist die Menge der abgebauten Milchsäure indessen größer als man aus der Atmung schließen könnte. Nur $1/6$ der verschwundenen Milchsäure wird oxydiert, also zu CO_2 und Wasser abgebaut, der Rest wird wieder in Glykogen zurückverwandelt. Daher ist die Wärmebildung viel kleiner, als man es von der Oxydation der vorhandenen Milchsäure erwarten könnte. Bei der Resynthese des Glykogens aus Milchsäure wird nämlich Energie benötigt, die aus der Oxydation eines Teiles der Milchsäure gewonnen

wird. Damit stünde einer anaeroben Phase der Energiegewinnung eine aerobe Phase des Glykogenaufbaus aus Milchsäure gegenüber. Unter aeroben Bedingungen arbeitet der Muskel mit einem Wirkungsgrad von 25 - 30 %.

Folgen wir weiter den Ausführungen LEUTHARDTs, so ist die Wärmebildung während der Muskelkontraktion biphasisch. Die Initialwärme ist proportional der vom Muskel entwickelten Spannung. Sie ist völlig unabhängig von der Sauerstoffzufuhr und läßt sich auch nicht durch Stoffe hemmen, die den Gang der Glykolyse unterbrechen. Nach der Muskelzuckung geht die Wärmebildung noch über eine gewisse Zeit weiter: Restitutionswärme. Diese tritt dann nicht auf, wenn der Muskel unter völlig anaeroben Bedingungen arbeitet. Die Initialwärme stammt nicht - wie man früher angenommen hat - aus der Milchsäurebildung, sondern aus dem Zerfall energiereicher Phosphate. Man nimmt an, daß "bei der Kontraktion des Muskels das ATP irgendwie mit dem kontraktile Element unter Abspaltung eines Moleküls Phosphat reagiert, wobei die Energie der Phosphatbindung in mechanische Energie umgesetzt wird". Das Myosin - die eigentliche kontraktile Substanz - verhält sich dabei wie ein Ferment, wie eine ATPase, indem es aus ATP einen Phosphatrest abspalten kann (ENGELHARDT, V.A.)

Speziell für die Verhältnisse des Herzmuskels seien nun einige Ergebnisse aus der Literatur herausgegriffen.

Nach GRANDE sind die Kohlenhydrate und Aminosäuren die Hauptenergiequellen des Herzens. Eine Beteiligung der Fette oder ihrer Derivate sei bis heute unwahrscheinlich. Aus Versuchen von BASSANI ist zu folgern, daß das Herz zunächst ausschließlich Kohlenhydrate verbraucht und erst wenn diese nicht mehr zur Verfügung stehen, auch stickstoffhaltige Substanzen. Dagegen schätzten GRUBER und RUYS aus dem Thiaminpyrophosphatgehalt des Herzmuskels von Brieftauben, daß diese bei einem Flug über 210 km zu

80 % den Energiebedarf über den Fettstoffwechsel decken. In Versuchen von VISSCHER und MULDER zeigte sich, daß kein nennenswerter Glykogenverbrauch am isolierten Herzen (Herz-Lungen-Präparat) stattfindet. Ein Vergleich des Sauerstoffverbrauches mit dem Glukoseverbrauch ließ außerdem vermuten, daß das Herz unter diesen Versuchsbedingungen höchstens 60 % seines Stoffwechsels durch den Blutzucker oder die Herzglykoside deckt, in manchen Fällen weniger als 25 %.

a) Glykogen und Glykolyse des Herzmuskels

LOEPER und Mitarbeiter fanden, daß das Herz aus der Glukose der Nährlösung Glykogen aufbauen kann. Zu diesem Ergebnis kamen auch BOGUE und Mitarbeiter. Sie stellten weiterhin fest, daß Amylase das Herz zum Stillstand bringt. Werden aber gleichzeitig Kohlenhydrate beige-fügt, so bessert sich die Tätigkeit. Auf Grund ihrer Versuche konnten LONG und EVANS feststellen, daß das Herzglykogen durch Muskelarbeit so gut wie unbeeinflußt blieb. Nach den Versuchsergebnissen der Verfasser scheint ein Mechanismus zu existieren, der den Glykogengehalt des Herzens unter verschiedenartigen Umständen nach Möglichkeit auf einem bestimmten Wert festzuhalten versucht. Ebenso kam auch LIEBIG zu dem Ergebnis, daß der Herzmuskel seinen Glykogenspiegel konstant zu halten versucht.

Aus seinen Versuchen an Rattenherzen zieht EVANS den Schluß, daß Glykogen im Herzen nicht während der normalen aeroben Tätigkeit beansprucht wird, sondern für die Bedürfnisse anoxämischer Herzarbeit reserviert bleibt.

Mit Ringerlösung durchströmte Kaninchenherzen verbrauchten während einer Stunde fast 50 % ihres Glykogengehaltes. Nach Zusatz von Glukose zur Nährflüssigkeit wird vom eigenen Glykogen eingespart und Zucker aus der Nährlösung verbraucht. Das Katzenherz verbraucht mehr als die Hälfte

seines Glykogens, zugesetzte Glukose wird dagegen nicht angegriffen (TANZI). Auch WITTING und Mitarbeiter fanden bei mit Ringerlösung durchströmten Kaninchenherzen eine starke Glykogenabnahme. Da der Energieverbrauch des durchströmten Kaninchenherzens sicher größer ist, als die Energie, die die vorhandenen Spuren von Glykogen zu liefern vermögen, ist anzunehmen, daß irgendeine andere Substanz in den Fällen von Glykogenmangel zur Be-streitung der Herzarbeit herangezogen wird. Ist genügend Glykogen vorhanden, so wird allerdings vorzugsweise dieser Stoff zur Energielieferung verwendet. Sie nahmen an, daß der günstige Effekt eines Glukosezusatzes zur Durchströmungsflüssigkeit nicht durch die Umwandlung der Glukose in Glykogen hervorgerufen wird.

Versuche von DAVIES und Mitarbeiter ergaben, daß der totale G l y k o g e n g e h a l t beim Frosch und der Taube in der Kammer größer ist als im Vorhof, beim Kaninchen ist er im Vorhof größer. Bei allen diesen Tieren ist der Prozentsatz von freiem Glykogen im Vorhof größer als in der Kammer. BLUME fand, daß im normalen Meerschweinchenherzen der Glykogengehalt der Ventrikel und des Septums gleich ist. Im Herzen des Säuglings ist mehr Glykogen enthalten als beim Erwachsenen. Weiter stellte der Verfasser fest, daß 70 % der Gesamtkohlenhydrate des Menschen aus Glykogen bestehen. Die Umwandlung von Glykogen in Zucker nach dem Tode erfolgt im Herzen des Säuglings viel langsamer als beim Erwachsenen.

Die normale Herzglykogenreserve der Ratte besteht aus Lyoglykogen und Desmoglykogen (CORDIER und DESSAUX). MERRICK und Mitarbeiter führten Vergleichsuntersuchungen beider Glykogenarten bei verschiedenen Tieren durch. Sie ergaben, daß nicht nur beträchtliche individuelle Unterschiede im Gesamtglykogengehalt des Herzens, sondern auch in der Trichloressigsäurefraktion bestehen. Je höher der durchschnittliche Herzglykogenwert war, desto

größer war der Prozentsatz an Trichloressigsäure-löslichem Glykogen. Je resistenter die Tiere gegen Anoxie sind, desto höher war der Glykogengehalt des Herzmuskels und je schneller der Herzschlag, desto größer der Anteil an Residualglykogen. Ermüdende Arbeit vermindert nach ANNUNCIANTE innerhalb einer Stunde das Herzglykogen.

In Versuchen von KÖHLER fand sich, daß der Glykogengehalt des Herzmuskels eine deutliche 24-Stundenrhythmik zeigt, mit einem Maximum kurz nach Mitternacht und einem Minimum am späten Vormittag. Weiter schwankt der Glykogengehalt des Herzens mit der Jahreszeit. Er wird nach STAUDINGER und Mitarbeitern durch die Schilddrüsenfunktion beeinflusst. Bei langsamer erschöpfender Auskühlung schwinden alle Glykogenvorräte. Bei Erholung werden die Glykogenvorräte wieder aufgefüllt. Die Senkung des Herzglykogengehaltes durch Kälte wird durch eine Hyperthyreose bedingt.

FERDMANN und DWORNIKA und auch LYLIAN und LEDUC fanden, daß der Herzmuskel im Winterschlaf sehr viel mehr Glykogen enthält als im Wachzustand.

An weißen Ratten konnte SCHUMANN unter den Bedingungen des Höhenfluges eine Verminderung des Herzglykogens oberhalb einer Höhe von 7 200 m feststellen. Bis zu dieser Höhe war der Glykogengehalt trotz erhöhtem Herzminutenvolumen und trotz Sinken der arteriellen Sauerstoffsättigung normal. Das Myokardgewebe der Ventrikel besitzt unmittelbar nach der Geburt einen gegenüber erwachsenen Tieren 20-fach höheren anaeroben Stoffwechsel, der innerhalb von 10 Tagen auf den der erwachsenen Tiere abfällt. Dabei ist die Glykolyse des rechten Ventrikels höher als die des linken. Vorhofgewebe hat eine mindestens dreimal höhere anaerobe Glykolyse als die Ventrikel, was in Übereinstimmung mit der ebenfalls höheren Atmung des Vorhofgewebes steht.

In Extrakten von Kaninchen- und Froschmuskeln wird das Glykogen durch Phosphorolyse gespalten. Im Herzmuskelgewebe scheinen zwei Enzymsysteme vorhanden zu sein, die das Glykogen aufspalten (ZBIGNIEW). MONTUORI kommt bei Untersuchung von Kaninchen- und Katzenherzen zu dem Schluß, daß im Katzenherzen nur ein spezifisches g l y k o g e n - s p a l t e n d e s F e r m e n t vorhanden ist, während im Kaninchenherzen noch andere spezifische Fermente einwirken. In Versuchen an Meerschweinchenherzen fanden ARESIO und GABRINI, daß die Wirkung des Glukose-1-Phosphats nicht nur die einer nutritiven Kompensation der Ernährungssituation der Herzmuskelzelle sei, sondern daß es sich wahrscheinlich auch um einen enzymatischen Vorgang handele, der noch nicht genauer präzisiert werden könne.

b) Glukose- und Fruktosestoffwechsel des Herzens

Nach RHODE dienen dem überlebenden Herzen als Energiequelle sowohl der Traubenzucker der Nährlösung als auch fetteiweiß-ähnliche Bestandteile seiner eigenen Zelle (Reservestoffwechsel). Nach den Untersuchungen macht sich fast jede Schwächung des Energiestoffwechsels in einer Steigerung des Kohlenhydratstoffwechsels und einer Hemmung des Reservestoffwechsels bemerkbar. EISMAYER und QUINCKE führen an, daß das Kaltblüterherz Glukose aus der Nährlösung verbraucht, ohne daß sie eine Beziehung dieses Verbrauchs zur Arbeitsleistung ermitteln konnten, da ein großer Teil der Arbeit durch Verbrauch von Reservestoffen des Herzens bestritten wird. SCHEINFINKEL ermittelte, daß trotz der Verschiedenheit der Größe der Herzarbeit und der Größe der einzelnen das Arbeitsprodukt bildenden Faktoren in allen Versuchsreihen der Traubenzuckerverbrauch des Herzens stets der gleiche war, wodurch sich das "Alles oder Nichts"-Gesetz auf den Teil der chemischen Umsetzungen, der sich durch den Traubenzuckerverbrauch aus der Speiseflüssigkeit kund tut, ausdehnen läßt.

GARB und Mitarbeiter prüften die Rolle der Glukose als Energiequelle und stellten fest, daß bei Zugabe von Glukose zur Durchströmungsflüssigkeit die Kontraktionskraft von Rattenherzen um 50 % ansteigt. BOGUE und Mitarbeiter fanden, daß die Zuckerverwertung im Herzmuskel weniger als Energielieferant dient, sondern als Ersatz von verbrauchtem Glykogen und zu dessen Neubildung.

Bei Untersuchung der Beziehung zwischen dem Gewicht des Herzmuskelfragmentes und dem Glukoseverbrauch fanden TAMARIT und Mitarbeiter, daß mit Mengen unter 10 mg Herzmuskelgewebe der Glukoseverbrauch unendlich groß, mit sehr großen Einwagen dagegen gleich null sein soll. Eine Beeinflussung des Zuckerverlustes bei Variation der Zuckerkonzentrationen konnten RONA und WILENKO nicht beobachten. Der Verbrauch an Zucker ist hauptsächlich von dem Glykogenvorrat des Herzens abhängig, und nicht von der dem Herzen dargebotenen Zuckermenge. Es ergab sich aber, daß der Zuckerverlust bei den Versuchen mit Locke'scher Lösung stets geringer war als in denen mit Tyrode'scher Lösung.

POMOTHY stellte an durchspülten Katzenherzen einen Glukoseverbrauch von 70 - 90 mg, EVANS und Mitarbeiter am Herz-Lungen-Präparat dagegen von 7 mg fest. Der Verbrauch an Mannose beträgt $\frac{1}{5}$, an Galaktose $\frac{1}{6}$, Maltose und Laktose werden nicht verbraucht. In Versuchen von CORI und Mitarbeitern zeigte sich im Herzmuskel ein Gehalt an vergärbarem Zucker von 130 - 180 %, er nimmt bei Insulinhypoglykämie ab und steigt bei Glukoseinjektionen viel stärker als im Skelettmuskel an. Aus den Untersuchungen von MCGINTY und Mitarbeitern geht dagegen hervor, daß Glukose überhaupt nicht, oder nur in sehr geringer Menge vom Herzen aufgenommen wird, während Milchsäureverbrauch sehr groß ist, so daß man annehmen muß, daß Milchsäure die Kohlehydratfeuerung des Herzmuskels darstellt.

Die Ergebnisse von HELMREICH und Mitarbeitern zeigen überraschenderweise keinen Fruktoseverbrauch im Herzmuskel, auch im Homogenat nicht, so daß Diffusionsschwierigkeiten als Ursache ausgeschlossen sind. Vermutlich beruht die klinisch günstige Wirkung der Fruktosetherapie am Herzen darauf, daß beim Abbau vermehrt Brenztraubensäure entsteht.

In den Versuchen von KOCTOV an Taubenherzen erfolgt der Abbau von Glukose und ihren Phosphorsäureestern glykolytisch, wodurch auch Fruktosediphosphat entsteht. Die Bildung von Fruktosediphosphat ist aber auch auf oxydativem Wege durch Kondensation von Phosphotriosen möglich, die bei Oxydation von Phosphogluconsäure entstehen. Auch MASUOKA fand, daß Glukose im Herzen nach dem Emden-Meyerhof-Schema abgebaut wird, d.h. durch glykolytischen Abbau der Hexosen.

Bei allmählich gesteigertem Sauerstoffmangel verbraucht das Herz weiterhin Glukose, bis plötzlich ein Versagen auftritt. Höhere Glukosekonzentration verlängert die Lebensdauer. Mittlere Glukosekonzentration, ebenso die von milchsäuren Salzen, beugen dem Glykogenzerfall vor, während bei geringen Konzentrationen milchsaurer Salze und bei normalem Glukosegehalt Glykogenzerfall eintreten kann (BOGUE und Mitarbeiter).

Der Zuckerverbrauch aus der zugesetzten Nährflüssigkeit ist beim Kalblüterherz im Herbst und Winter sehr niedrig (WERTHEIMER). Aus Befunden von GARB und SCRIBINE wird geschlossen, daß durch niedrige Temperaturen an Katzenherzen ein temperaturempfindlicher Stoffwechsel-Cyclus gehemmt worden ist, so daß die Zellen als Ersatzenergiequellen zur Glukoseoxydation greifen.

Nach SCHÖNE ist der Zuckerverbrauch vermehrt, wenn das Herz durch Calcium-Entzug stillgestellt wird.

Versuche von NEUKIRCH und RONA ergaben, daß Zusatz von Glukose, Mannose und Galaktose einen mächtig anfachenden Einfluß auf die Tätigkeit des in Tyrode'scher Lösung schlagende Kaninchenherz ausüben, dagegen sind Lävulose und Disaccharide bis jetzt wirkungslos. LOCKE konnte diese Ergebnisse bestätigen, indem die Zugabe von Dextrose zur Flüssigkeit, die ein Kaninchenherz durchströmt, zur Verstärkung der Herzschläge führt. Ganz anders verhalten sich Rohrzucker, Maltose und Lactose, welche keinerlei Wirkungen auf das Herz ausüben. LEE stellte dagegen fest, daß Glukose und Lävulose in kleineren Dosen die Herzbe-
wegung der Kröte kaum beeinflussen, in größeren Dosen wirken sie etwas hemmend. Ein deutlicher Zuckerverbrauch wird am Herzen der strychninierten Kröte quantitativ nachgewiesen. KISCH sieht in seinen Versuchen, daß Glukose und besonders Fruktose die Atmung der Herzmuskulatur steigern. Nur in sehr geringem Maß kommen Pentosen ein gleicher Einfluß auf die Herzmuskulatur zu.

c) Milchsäure und Herzmuskel

Im Gegensatz zum Skelettmuskel besitzt das arbeitende Herz die Fähigkeit, Blutmilchsäure zu verarbeiten, wobei das Ausmaß des Umsatzes etwa der geleisteten Arbeit und der Milchsäurekonzentration im Durchströmungsblut parallel geht. Die Fähigkeit des Herzens, Milchsäure umzusetzen, muß besonders bei starker Arbeitsleistung des Gesamtorganismus, wobei an das Herz erhöhte Ansprüche gestellt werden und außerdem der Milchsäuregehalt des Blutes ansteigt, von Bedeutung sein (BOGUE und Mitarbeiter). Nimmt das im H.L.P. kreisende Blutvolumen zu, so zeigt auch die Milchsäure die Tendenz zu steigen und umgekehrt. Milchsäure stammt aus der im Blut einsetzenden Glykolyse. Das Herz verbraucht die Milchsäure (EVANS und Mitarbeiter). McGINTY stellte fest, daß die Größe der Milchsäureabsorption vom Milchsäureniveau im Arterienblut und bis zu einem Grad auch von der Durchblutungsgröße des Herzens unabhängig ist. Dagegen fand ROLSHOVEN die Höhe des Milchsäurespiegels verantwortlich für die Größe der Milchsäureabsorption.

Weiter zeigten Versuche eine Abhängigkeit der Milchsäure-Resorption von der Milchsäure-Resynthese. Bei experimenteller Schädigung nimmt nach RÜHL und ROLSHOVEN die Resynthesefähigkeit eher zu.

Unter der Voraussetzung, daß Milchsäure den Eckpfeiler im Herzstoffwechsel darstellt, untersuchten CAVERT und Mitarbeiter die Frage nach dem Umbau des Milchsäurekohlenstoffs in CO_2 und Glykogen. Die Tatsache, daß im Durchströmungsversuch mehr Lactat verschwindet als der Entstehung von CO_2 entspricht, wird auf eine Bildung von Nicht-Kohlenhydraten bezogen. Weiter fanden die Verfasser im Gegensatz zu den Versuchen von RÜHL, daß Lactat für den Glykogenaufbau keine Verwendung findet.

Der Milchsäuregehalt des Herzmuskels ist äußerst gering, wahrscheinlich gibt es mit unseren üblichen Untersuchungsverfahren keinen feststellbaren Milchsäuregehalt des Warmblütermuskels (SCHENK). Nach BERDMANN und DWORNIKOWA enthält der Herzmuskel im Winterschlaf bedeutend geringere Milchsäuremengen.

Im Unterschied vom Skelettmuskel wird vom Herzmuskel vorzugsweise Glukose, in zweiter Linie Fruktose (im Gegensatz zu HELMREICH) und Hexosediphosphorsäure zur Milchsäure-Bildung verwendet. Glykogen wird nur langsam zu Milchsäure gespalten. Glykogenolyseversuche zeigen, daß dieses Verhalten nicht auf ungenügendem Eindringen ins Gewebe beruht. Fruktose und Hexosediphosphorsäure werden annähernd im gleichen Umfang zu Milchsäure gespalten (HAARMANN). Auch ZERNECKE fand bei Hexosediphosphatzusatz und bei Glukosezusatz stärkste Milchsäurebildung. Die Umwandlung von Kohlenhydrat in Milchsäure kann nach den Versuchen von DEUTICKE und WAGNER unter intermediärer Phosphorylierung stattfinden. Und zwar vermag das Herz bei pH 8 sein eigenes Kohlenhydrat und die Glukose der Durchströmungsflüssigkeit in Milchsäure zu verwandeln.

Nach den Versuchen von NAGAYA ist die abgegebene Milchsäuremenge im wesentlichen von der systolischen Leistung unabhängig, zeigt aber eine ausgesprochene Gleichsinnigkeit mit der diastolischen Füllung. Weiter wird eine Abhängigkeit der Milchsäurebildung von der Längenänderung der Muskelfaser angenommen und nicht von der geleisteten Arbeit. Diese Ergebnisse bestätigen auch die Versuche von RIESSER.

BORNSTEIN und RIESE stellten fest, daß das H.L.P. keine Milchsäure und kein NH_3 an das Durchströmungsblut abgibt. Bei ungenügender Durchblutung aber gibt das Präparat Milchsäure und NH_3 an das Blut ab. RÜHL und THADDEA konnten bei Zunahme des Sauerstoffverbrauches, also unter aeroben Verhältnissen eine Abgabe von Milchsäure an das Blut beobachten.

Die Geschwindigkeit der Milchsäurebildung im Herzen ist wesentlich geringer als im Skelettmuskel. Aus Versuchen von BUELL und Mitarbeitern geht hervor, daß es zwei Wege der Milchsäurebildung gibt. 1. Die Spaltung des Lactacidogens, die, wenn auch in geringerem Umfang erfolgreich, eine ständige Energiequelle für die Phosphokreatinsynthese sein könnte, und 2. der Zerfall einer hypothetischen Substanz, Hexosediphosphorsäure, die die Ursache der raschen Milchsäurebildung darstellen könnte. Im Herzmuskel scheint bei der Autolyse vorzugsweise der erste Weg beschritten. BRIN und Mitarbeiter fanden in ihren Versuchen an Ratten- und Entenherzen, daß es außer der Racemisierung durch α -Oxysäureracemase mit nachfolgender Dehydrierung von l-Lactat zu Pyruvat einen anderen Weg für den Stoffwechsel von d-Lactat geben muß. Unter anaeroben und kurz dauernden Verhältnissen ist die Milchsäure vermehrt. Im lang dauernden Sauerstoffversuch erfolgt völliger Milchsäureschwund (GOTTENKER und WACHSTEIN).

Auch RIESSER und MARTINI fanden bei Sauerstoffmangel einen Anstieg der Milchsäure. Dagegen stellten RÜHL und THADDEA fest, daß der Milchsäurestoffwechsel gegen Sauerstoffmangel weitgehend unempfindlich ist, und daß er auch für den Sauerstoffverbrauch nicht maßgebend ist. Versuche von BANGA und Mitarbeitern ergaben, daß durch Milchsäure die Sauerstoffaufnahme gesteigert wird. Die Verfasser schlossen aus ihren Versuchen weiter, daß die Milchsäure im zerkleinerten Herzmuskel keine unumgängliche Zwischenstufe der Oxydationen bildet.

JOFFÉ konnte zeigen, daß die bei der Arbeit des Herzens entstehenden Stoffwechselprodukte die Tätigkeit des Herzens anregen. Wirksame Stoffe daraus sind Milchsäure und Lipide.

Im monojodessigsäurevergifteten Herzen findet nur geringe Milchsäurebildung statt, sie wird jedoch durch Arbeit erhöht (MARTINI). Auch MONTUORI kam zu diesem Ergebnis. Nach RÜHL und THADDEA kommt es nach Coffeingaben zu einer Milchsäureabgabe an das Blut. Untersuchungen von CRISMER zeigten, daß die Milchsäureproduktion durch Glykokoll in neutralem Milieu stärker angeregt wird, als in alkalischem Milieu.

d) Einwirkung verschiedener Stoffe auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Herzens

Versuche von CORDIER und DESSAUX über den Einfluß hoher Gaskonzentrationen auf den Glykogengehalt im Herzen von Ratten ergeben, daß Kohlendioxyd einen hemmenden Einfluß auf den Abbau von Herzglykogen hat.

Durch Zusatz von gewaschenen Erythrozyten zur Ringer-Locke Lösung in Kaninchenherzen kann der immer beobachtete initiale Glykogenabfall verhindert werden, so daß dieser wahrscheinlich auf eine Anoxämie zurückzuführen ist. Der Zusatz von Glukose zur erythrozytenhaltigen Flüssigkeit scheint die Glykogenverarmung des Herzmuskels zu

verzögern. Zusatz von Milchsäure, Lävulose, Lecithin sind ohne Effekt (SPRAGUE).

LIEBIG fand, daß bei intravenöser T r a u b e n z u c k e r - Injektion im Herzmuskel Glykogen und berechneter Kohlenhydratbestand sinken.

An Ratten untersuchten GERLICH und WIELE die Wirkung von G l u k o s e und L ä v u l o s e auf die Glykogenspeicherung des Herzens. Der Glykogengehalt bei mit Lävulose gefütterten Tieren war einwandfrei gegenüber den mit Glukose gefütterten und den Kontrollen vermehrt. Weiterhin zeigte sich, daß nicht nur die Art des Zuckers, sondern auch der Zeitpunkt der Dosierung für die Glykogenmobilisierung wichtig ist. Auch LASCH, KALOUD und NOWAK fanden nach Lävulosegaben einen beträchtlichen Anstieg des Gesamtkohlenhydratgehaltes gegenüber den mit Glukose und auch mit anderen Zuckern behandelten Tieren.

CORDIER und DESSAUX setzten Ratten durch eine Injektion von N a - A d e n o s i n t r i p h o s p h a t einer Schockwirkung aus. Dabei fanden sie im Myokard eine Erhöhung der Glykogenreserven.

Auf Grund seiner Versuche stellte YAMAMOTO fest, daß die hemmende Wirkung der O x a l s ä u r e auf die Milchsäuredehydrogenase nicht von der Ca-fällenden Wirkung der Oxalsäure abhängt. Die sekundären A m i n o b a s e n hemmen nach REITER die Respiration ohne initiale Steigerung am nicht zerkleinerten Vorhofgewebe ebenso wie am Ventrikelmuskelbrei mit Glukose, Lactat oder Pyruvat als Substrat. Die Hemmung tritt in der oxydativen Phase des Glukosestoffwechsels ein. Die Oxydation von Milchsäure, Brenztraubensäure und Fumarsäure wird gleichfalls gehemmt. Die anaerobe Glykolyse, das Cytochromoxydasesystem und die Bernsteinsäure werden ebenfalls nicht beeinflusst.

LIEBIG verabfolgte C a m p h e r , H e x e t o n , C a r d i a z o l und C o r a m i n den Versuchstieren (Kaninchen). Es ergab sich eine geringere Beeinflussung des Herzkohlenhydrats als des Skelettmuskel-

kohlenhydrats. Insbesondere blieb der Glykogenspiegel des Herzens nahezu konstant, lediglich unter Coramin wurde er erheblich herabgesetzt. Verfasser betont, daß der Herzmuskel in besonderem Maße in der Lage ist, seinen Kohlenhydratbestand zu erhalten.

HAENDEL und MUNILLA fanden, daß Campher in starker Dosis alle Glykogenwerte vermindert, in geringer Dosis hat er aber keinen Einfluß auf das Herzglykogen. C o f f e i n hat eine der des Camphers ähnliche Wirkung, was auch LIEBIG in seinen Versuchen feststellen konnte. Weiter ergab sich aus den Versuchen von HAENDEL und MUNILLA, daß CaCl_2 eine starke Verminderung des Herzglykogens hervorruft.

Bei subcutaner M o r p h i u m - Injektion steigerte sich das Glykogen (LIEBIG). Nach CYANID - Verabreichung zur Durchströmungsflüssigkeit lagen die venösen Milchsäurewerte über den arteriellen (ROLSHOVEN). Tägliche Verabreichung von P e n t o b a r b i t a l für die Dauer von 7 - 20 Tagen verringerte signifikant den Glykogen-, anorganischen Phosphat- und ATP-Gehalt des Herzens (PRAVOTOROVA). Ein deutlicher Zuckerverbrauch zeigte sich am Herzen der strychninisierten Kröte. Bei langdauernden tetanischen Krämpfen, die durch S t r y c h n i n hervorgerufen werden, sieht man histologisch eine deutliche Abnahme des Glykogengehaltes in der endokardialen Schicht (LEE).

Froschherzen, die mit J o d e s s i g s ä u r e vergiftet worden waren, zeigten eine Unterbrechung des Glykogenabbaues, sodaß unter diesen Bedingungen das Herz seine Energie oxydativ aus anderen Quellen decken muß. Bei höheren Jodessigsäurekonzentrationen werden aber auch diese Reaktionen vergiftet und das Herz arbeitet auch in Sauerstoff nicht mehr. Das ohne Lactatzusatz arbeitende vergiftete Herz weist einen erheblichen Kohlenhydratverlust auf, wahrscheinlich weil die erste Stufe des Kohlenhydratabbaues

bis zur Triosephosphorsäure noch abläuft und diese Substanz aus dem Herzen in die Ringerlösung übergeht. Der gleiche Kohlenhydratverlust tritt auch bei Zugabe von Milchsäure auf. Normale Herzen erfahren unter diesen Bedingungen eine Vermehrung ihres Kohlenhydratgehaltes, der beim vergifteten Herzen ausbleibt (CLARK und Mitarbeiter).

RÜHL und THADDEA fanden nach Monojodessigsäurevergiftung des Herzmuskels einen Milchsäureverbrauch, der quantitativ sogar gesteigert war. In Versuchen von MORUZZI und TANZI kommt es nach Monojodessigsäure in der Durchströmungsflüssigkeit unter aeroben Verhältnissen zur Hemmung der Milchsäurebildung. Die ziemlich langdauernde Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels ohne Milchsäurebildung wird durch eine oxydative Spaltung quarternärer Substanzen und Fette erklärt, während das schnelle Ende in der Anaerobiose auf den geringen Phosphagengehalt des Herzens zurückgeführt wird.

Versuche am H.L.P. nach Monobromessigsäure - Na - Fluorid - Vergiftung zeigten, daß das intakte Herz Milchsäure aufnimmt, während die Milchsäureaufnahme bei beginnender Insuffizienz zurückgeht. Na-Fluorid, das die Kohlenhydratverwertung hemmt, vermag bei längerer Vergiftungsdauer die Milchsäureaufnahme nicht zu steigern. Der geschädigte Herzmuskel kann demnach nicht die im Blute präformierte Milchsäure als Energiequelle heranziehen. Trotz der erheblichen Gefäßerweiterung durch Monobromessigsäure kommt es nicht zu einer Steigerung der Milchsäureverwertung. Nach der durch Euphyllin erzielten Erweiterung der Herzkranzgefäße zeigte sich in den ersten Minuten eine Zunahme der Milchsäureresorption, worauf aber bald die Milchsäureresorption immer mehr abnahm. Trotz verstärkter Durchblutung der Kranzgefäße wird demnach der Herzmuskel nicht zu einer erhöhten Milchsäureverwertung veranlaßt (GOTTDEHKER und ROTHBERGER)!

Bei Zusatz von Na-Fluorid bildet der Herzmuskel aus zuge-setztem Hexosediphosphat die Phosphoglycerinsäure. Bei Abwesenheit von NaF wird diese auch vom Herzmuskel bei

dephosphoryliert (AMMON und DIRSCHERL).

TABACHNIK und BONNYCASTLE konnten ferner zeigen, daß Trijodthyronin in $1/5$ der angewandten Thyroxindosis den gleichen Effekt auf den Coenzymspiegel im Gewebe hat. Der Zuckerverbrauch von überlebenden Katzenherzen nach Thyreidektomie ist nach AMBRUS geringer als der normaler Katzen. Umgekehrt steigt der Zuckerverbrauch der Herzen von schilddrüsenlosen Katzen bei vorausgegangener Thyroxinzufuhr an. Auch McLEAN fand an Kaninchen bei Thyreidektomie eine Herabsetzung des Zuckerverbrauchs und zwar im Winter weit mehr als im Sommer. Vergleichende Glykogenbestimmungen der Herzen normaler und thyreopriver Tiere nach dem Versuch ergaben keine Unterschiede. Wurden die äußeren Epithelkörperchen allein oder auch mit Schilddrüse exstirpiert, so trat eine merkliche Erhöhung des Kohlenhydratumsatzes ein.

Hyperthyreose setzt die Reaktionsfähigkeit des Herzmuskels auf *S u p r a r e n i n* herab. Letzteres vermindert beim hyperthyreotischen Herzen den Glykogengehalt mehr als beim Kontrollherzen. Die Abnahme findet vor allem beim linken Ventrikel und im Septum statt. McDONALD und Mitarbeiter stellten weiter fest, daß Störungen der Herzaktion bei der Hyperthyreose nicht zwangsläufig mit einer Herabsetzung des Glykogengehaltes einhergehen. Versuche von SCHÜRGER zeigten, daß die durch Adrenalinjektion an Ratten bewirkte Senkung des Herzglykogens sowie die Erhöhung des Milchsäuregehaltes durch zusätzliche Injektion von *P e r c o r t e n* intravenös unterbunden wurde. Der Verfasser fand, daß der Verlauf der Adrenalinwirkung durch Percorten nicht beeinflußt wurde. Ein Einfluß von Rindenhormon auf die Coronardurchblutung ist unwahrscheinlich, so daß der Einfluß des Rindenhormons mit größter Wahrscheinlichkeit in den intermediären Stoffwechsel zu verlegen ist. Wahrscheinlich wird der Erholungsstoffwechsel des Herzens beschleunigt. CORDIER und Mitarbeiter

fanden nach Percorten eine Erhöhung des Glykogengehaltes. Die Ergebnisse stimmen sinngemäß mit denen von VERZAR überein. Hohe Percortendosen führten ebenfalls zu einer Glykogenzunahme. Nach Behandlung mit C o r t i s o n in 10 Tagen war der Glykogengehalt des Herzmuskels von Meerschweinchen höher als der der Kontrollen. Wurde Cortison im Laufe von 20 Tagen gegeben, so war der Unterschied gering. Auch die mit ACTH behandelten Tiere wiesen eine Glykogenspeicherung auf (NOTARIO und CASPANI). Weiter fanden VACCARI und ROSSANDA an isolierten Froschherzen, daß unter D e s o x y c o r t i c o s t e r o n - a c e t a t der Glukoseverbrauch gesteigert wird, während Cortison auf den Glukosestoffwechsel keinen Einfluß hat.

Mit steigenden Dosen von W a c h s t u m s h o r m o n sinkt der Glukoseverbrauch des durchströmten Rattenherzens. Höhere Konzentrationen lassen diese Wirkung nicht mehr erkennen. Das Wachstumshormon vermindert den Glukoseumsatz des Herzmuskels in An- und Abwesenheit von Insulin. Das Eindringen von Galaktose in den Herzmuskel wird durch das Wachstumshormon (STH) verlangsamt. Dieser Effekt ist unabhängig von der Gegenwart von Glukose oder Insulin. Auch die intrazelluläre Glukosekonzentration wird durch die Hormonapplikation erniedrigt. STH entfaltet somit auf den Herzmuskel einen gleichsinnigen Effekt wie Insulin (BRAUER und FISHER). Weiter bewirkte STH eine Zunahme von Glykogen bei fastenden Normaltieren. Bei hypophysektomierten Tieren, die beim Fasten einen verminderten Glykogengehalt zeigen, führt STH zur Wiederherstellung der Norm. Verfütterung von Glukose an Ratten, bei gleichzeitiger Behandlung mit STH ergab ebenfalls erhöhte Glykogenwerte. Die Wirkung von STH auf den Glykogengehalt des Herzens wurde durch Insulin nicht verändert. RUSSELL und BLOOM, ILLINGWORTH und RUSSELL deuten diese Befunde in dem Sinne, daß während des Hungerns eine vermehrte Aktivität von STH im Organismus herrscht

und daß der Glykogengehalt des Herzens ein empfindlicher Indikator für diese Aktivität darstellt.

Der Synergismus von STH und Nebennierenrindenhormon ist vermutlich durch den verschiedenen Angriffspunkt bei der Kohlenhydratverwertung zu erklären.

Aus den Versuchen von ALBERS und ATHANASION geht hervor, daß bei Meerschweinchen das T h y m u s - Rohöl eine starke Senkung des Herzglykogens herbeiführen kann. Zu diesem Ergebnis kam auch POZZAN.

Versuche von McLEAN an Kaninchenherzen zeigten, daß A d r e n a l i n - Zusatz den Zuckerverbrauch steigert. Das adrenalinvergiftete Kaninchen verbraucht dagegen nach Versuchen von WILENKO einen geringen Bruchteil der Zuckermenge des Normaltieres. Weiter ergaben die Versuche, daß der Adrenalinindabetes die Folge einer primären Störung des Zuckerverbrauchs ist. Diese ist nicht bedingt durch eine Wirkung des Adrenalins direkt auf die zuckerverbrennenden Organe, sondern indirekt auf dem Umweg über ein anderes Organ. Nach HAENDEL und MUNILLA wirkt Adrenalin allgemein glykogenmobilisierend. LOEPER, FIESCHI und auch CHANG kamen zu dem Schluß, daß durch Adrenalin eine Verminderung des Glykogengehaltes des Herzmuskels bewirkt wird. BOGUE und Mitarbeiter stellten fest, daß nach Adrenalingabe in Verbindung mit Sauerstoffmangel die Herabsetzung des Glykogengehaltes sowohl stärker als nach Sauerstoffmangel allein, als auch stärker als nach Adrenalin allein ist.

Nach Versuchen von SARZANA und CASCIO kommt es unter Applikation von Adrenalin oder auch von Thyroxin an Tauben bei gleichzeitiger Verabreichung von Glukose zu einer stärkeren Glykämie als nach Verabfolgung von Glukose allein. Der Effekt von Adrenalin ist stärker als der von Thyroxin. Die gleichzeitige Verabreichung von Adrenalin, Thyroxin und Glukose begünstigt den

Aufbau von Glykogen im Herzmuskel, der bei Glukose allein leicht vermindert ist.

Bei Untersuchungen von WEICKER erhöhte sich nach therapeutischen Adrenalingaben der Milchsäuregehalt im Herzmuskel von Katzen. In Versuchen am H.L.P. von GOTTDENKER und MARCHI führt die Injektion von großen Adrenalindosen zu starker Erweiterung der Kranzgefäße und zu einer mächtigen lang anhaltenden Milchsäureabgabe an das Blut. Die Injektion einer geringen S y m p a t o l dosis führt zu einer noch stärkeren und länger dauernden Erweiterung der Kranzgefäße. Dagegen kommt es nur zu einer vorübergehenden geringen Milchsäureabgabe des Herzens. Schon nach kurzer Zeit erfolgt bei noch bestehender Mehrdurchblutung der Coronarien wieder eine Aufnahme von Milchsäure durch das Herz.

I n s u l i n setzte den Kohlenhydratgehalt in kurzfristigen Meerschweinchen- und langfristigen, aber nicht in kurzfristigen Rattenversuchen herab. Chronisch verabreichtes Phlorrhizin erniedrigte ebenfalls den Kohlenhydratgehalt, dagegen waren Phlorrhizinvorbehandlung und nachfolgende Insulinverabreichung einflußlos. Während Traubenzucker in langfristigen Rattenversuchen den Gesamtkohlenhydratgehalt des Herzmuskels nicht erhöhte, war dagegen in einzelnen kurzfristigen Meerschweinchenversuchen evtl. auch in Verbindung mit Insulin eine Steigerung zu beobachten (LASCH und TRIGER). Bei normalen Tieren fand ZAGAMI nach Zufuhr von Insulin eine ausgesprochene Zunahme des Glykogengehaltes. Da die Zunahme des Glykogengehaltes nach Insulinzufuhr auch in Tauben mit durchschnittenen Vagi stattfindet, ist diese Erscheinung nicht einer spezifischen Wirkung der Vagi, sondern einem spezifischen Gang des Stoffwechsels im Herzen zuzuschreiben. Nach Versuchen von HAENDEL und MUNILLA dagegen zeigt sich bei normalen Tieren das Herzglykogen unabhängig von der Insulinwirkung im Gegensatz zu pankreaslosen Tieren.

Beim diabetischen Herzen bewirkte Insulin eine Abnahme des Glykogengehaltes, wenn nicht reichlich Zucker gegeben wird. Auch damit tritt keine Neubildung ein. In allen Fällen hängt das Ausmaß der Glykogensynthese und der Zuckerverwertung von dem Gleichgewicht zwischen Blutzucker, Muskelzucker, Glykogengehalt und Insulinkonzentration ab (CRUICKSHANK und SHRIVASTAVA).

Weitere Versuche von CRUICKSHANK an Herzen, die einer rasch fortschreitenden Hyperglykämie unterworfen waren, ergaben eine mächtige synthetische Wirkung des Insulins. In einigen Herzen kommt es zu Glykogeneinlagerungen, in anderen zur Einsparung von Kohlenhydratvorräten. Dabei sind die oxydativen Prozesse wie sonst nach Insulin um 3 % erhöht, oder sie sind auch vermindert. In Fällen von Hypoglykämie, in denen der gesamte Blutzucker verbraucht und ein gewisser Betrag des Muskelglykogens oxydiert ist, verschob Insulin das sonst vorhandene Verhältnis von der Oxydation zur Synthese.

In Versuchen an Ratten kamen HAYNES und WEISS zu dem Ergebnis, daß die bei der B_1 - A v i t a m i n o s e zu beobachtenden Herzsymptome nicht durch die toxische Wirkung angehäufter Stoffwechselprodukte, sondern durch die Stoffwechselstörungen an sich bedingt werden.

HACKEL und Mitarbeiter fanden in Versuchen an Hunden, daß der Brenztraubensäurespiegel im arteriellen Blut bei B_1 - avitaminotischen Tieren stark erhöht war. Der Abbau der Brenztraubensäure im Herzmuskel hielt sich in normalen Grenzen; der Schwellenwert der Ausnutzung war jedoch deutlich erhöht. Die Extraktion von Milchsäure war noch stärker behindert als die der Brenztraubensäure. Glukoseextraktion war bei B_1 - avitaminotischen Hunden unter den normalen Werten, aber ähnlich denen bei

hungernden Hunden. Die Sauerstoffausnutzung war bei diesen Tieren geringer als bei normal ernährten Tieren. In Homogenaten vom Herzmuskel von Tauben, bei denen Thiaminmangel erzeugt wurde, bestimmte MONFOORT die Aktivität von Brenztraubensäure- und α -Ketoglutaräure-decarboxylase durch das aus Brenztraubensäure und α -Ketoglutaräure nach Incubation gebildete Acetoin bzw. Bernsteinsäure. Der Abfall ist im Herzmuskel schneller als im Brustmuskel. Die Aktivität der α -Ketoglutaräuredecarboxylase fällt langsamer ab als die der Brenztraubensäuredecarboxylase. Gabe von Fett- an Stelle einer Kohlenhydrat-Diät verringerte ebenfalls den Abfall.

Die Herzen von C - h y p o v i t a m i n o t i s c h e n Meerschweinchen verbrauchen in Versuchen von ASZODI und SAS weniger, die der skorbutkranken Tiere mehr Zucker als die der Normaltiere. Diese Versuche beweisen, daß bei Skorbut nicht nur eine Stoffwechselsteigerung des Gesamtorganismus vorliegt, sondern auch der Zuckerverbrauch eine Steigerung aufweist, was auf eine gesteigerte Schilddrüsentätigkeit zurückgeführt werden kann. Die Wirkung der Ascorbinsäure soll nach Ansicht von TURCHETTI auf einer günstigen Beeinflussung und besseren Ausnutzung des Glykogenstoffwechsels des Herzens beruhen, so daß sich die Anwendung von Ascorbinsäure bei kompensierten Herzfehlern empfiehlt.

Unter dem Einfluß von V i t a m i n E fand VACCARI den Verbrauch an Traubenzucker im Froschherz merklich herabgesetzt. In Versuchen von SPOSITO an Meerschweinchen nimmt unter Einwirkung des Vitamin E das Herzglykogen ab, während LA GRUTTA und CILENTO in Versuchen an Rattenherzen fanden, daß die Behandlung mit Vitamin E bei Normaltieren keinen Einfluß auf den Glykogengehalt des Herzens hat. TEODORO und Mitarbeiter schließen aus ihren Versuchen an weißen Ratten, daß Vitamin E eine Schutzwirkung gegen den Glykogenabfall bewirkt, der im Herz-

muskel nach Thyroxinvergiftung oder in geringem Grade nach Thyreoidektomie auftritt.

Für optimale Glukoseoxydation in Herzhomogenaten ist ein hoher K a l i u m - Gehalt notwendig. N a t r i u m scheint nicht antagonistisch zu Kalium zu wirken. Die endogene Atmung ist gegen Kaliummangel bei weitem nicht so empfindlich wie der Kohlenhydratstoffwechsel (WENNER und Mitarbeiter).

Der Glykogengehalt des Herzmuskels von Ratten, die mit einer Kaliummangeldiät gefüttert wurden, stieg auf das Doppelte der Kontrollwerte. Zufütterung von Kalium nach einer Mangelperiode führte den Herzglykogenwert bald auf die Norm zurück (SEIFTER).

V. Eiweiß-Stoffwechsel

Es ist in diesem Rahmen nicht möglich, den Eiweiß-Stoffwechsel so zu umreißen, um daran die Verhältnisse des Herzmuskels darzustellen. Einige wichtige Punkte seien jedoch herausgegriffen.

Die Proteine werden ja durch verschiedene Fermentsysteme im Darm gespalten, die Spaltprodukte in Form der Aminosäuren absorbiert und in das Blut abgegeben. Im Gegensatz zu Kohlenhydraten und Fetten besteht aber nicht die Möglichkeit einer direkten Speicherung. Es gibt also kein Reserveeiweiß wie etwa eine Kohlenhydratreserve im Sinne des Glykogens. Aus den aufgenommenen Aminosäuren wird durch Umbau artspezifisches Eiweiß aufgebaut. Eine Eiweißfütterung hat zwar eine Vermehrung von Proteinen im Organismus zur Folge, aber keine Verschiebung der Zusammensetzung. Die nicht eingebauten Aminosäuren werden wieder ausgeschieden. Andererseits kann der Organismus selbst leicht aus

Kohlenstoffketten über die alpha-Ketosäuren Aminosäuren aufbauen (alpha-Aminierung). Diese Reaktion ist umkehrbar. Da mit der jetzt erfolgenden Desaminierung eine Oxydation der Aminosäure zur jeweiligen alpha-Ketosäure verbunden ist, spricht man von oxydativer Desaminierung. Die dabei wichtigen Fermente sind dabei die D- und L-Aminosäure-Oxydasen, deren prosthetische Gruppe ein Flavin-adenin-dinucleotid ist. Genau so wichtig ist die Möglichkeit der Umaminierung oder Transaminierung (Transaminasen). Der Ausgangspunkt war die Entdeckung, daß im Muskel Glutaminsäure oder auch Asparaginsäure oxydiert werden kann, ohne daß dabei freies Ammoniak auftritt. Diese beiden Säuren sind immer an einer Transaminierung beteiligt, indem diese Aminosäuren mit einer alpha-Ketosäure reagieren. Dabei wird eine Aminogruppe an die letztere abgegeben und es entsteht alpha-Ketoglutarsäure bzw. Oxalessigsäure und eine neue Aminosäure. Die aus den Aminosäuren entstehenden alpha-Ketosäuren können weiter um- oder abgebaut werden (Zucker, Carbonsäure und höhere Fettsäure, Aceton, oxydativer Abbau usw.). Einzelne Aminosäuren gehen direkt durch die oxydative Desaminierung über Zwischenglieder in den Citronensäurecyclus über, wie z.B. das Alanin über die Brenztraubensäure, die Glutaminsäure über die alpha-Ketoglutarsäure und das Asparagin über die Oxalessigsäure. Die Glutaminsäure hat nach A. v. EULER eine sehr zentrale Stellung, wobei ihr Abbau zu alpha-Ketoglutarsäure über die alpha-Iminoglutarsäure führt. Eine Zusammenfassung dieses Gebietes gibt LEUTHARDT.

In Anlehnung an den letztgenannten Autor seien auch einige wenige Bemerkungen über die Proteine des Muskels im allgemeinen vorausgeschickt. Aus Muskelgewebe kann man durch geeignete Methoden verschiedene Fraktionen von

Proteinen gewinnen: Albumine (Myogen), Globulin X, Myosin und Tropomyosin daneben unlösliche Proteine. Der wesentliche Baustoff des kontraktilel Elementes, der Myofibrillen, ist das Myosin, das etwa 40 % aller Muskelproteine ausmacht. Die Schule SZENT-GYÖRGYIS (zit. nach LEUTHARDT) beschrieb ein weiteres Protein, das Actin, das sich mit dem Myosin reversibel zu einem Komplex, dem Actomyosin, verbindet. Dieser Vorgang ist wahrscheinlich für die Kontraktion der Muskelfibrille von Bedeutung. Die Schule H.H.WEBERS konnte beobachten, daß sich Actomyosinfäden bei Zugabe von ATP verkürzen, wobei eine Spannung entwickelt wird. ATP bewirkt wahrscheinlich nach Auslösen komplizierter, im Einzelnen nicht bekannter Vorgänge, eine Spaltung in Actin und Myosin. Die Vermutung liegt nahe, daß auch in vivo Actomyosin und ATP hinsichtlich der Muskelkontraktion eine wichtige Rolle zufallen.

Speziell für den Herzmuskel finden sich u.a. folgende Angaben in der Literatur: Das Kalbsherz soll beispielsweise im Vergleich zum Skelettmuskel angeblich viel Myalbumin und wenig Myogen und Myosin enthalten. Im Verhältnis zum Stroma-eiweiß ist der Anteil der leicht extrahierbaren Proteine relativ klein. Es ergaben sich außerdem folgende Unterschiede zwischen den einzelnen Herzpartien: Der Myosin-gehalt des Ventrikels ist geringer als der des Skelettmuskels, aber größer als der des Vorhofes. Das Hiss'sche Bündel enthält nur ganz wenig Myosin. Der Vorhof ist reich an Myalbumin, die Kammer reich an Myogen (CRUCK). BIÖRCK fand als Normalwert für Myoglobin für das Herz 1.4 bzw. 1.5 %. Bei Feten und Kindern im 1. Lebensjahr war der Gehalt im Herzen höher. In Fütterungsversuchen an ausgehungerten Ratten mit einem eiweißreichen Futter erwies sich, daß der Proteingehalt des Herzens dadurch nicht erheblich verändert wird (YUEN und Mitarbeiter).

RHUKELMAN und ZHURAVSKAYA untersuchten die Veränderungen des Herzens bei Kaninchen während des Wachstums und stellten fest, daß die Stickstoffkurve des Gesamtproteins zwei Höhepunkte zeigt, nämlich für den 60. Geburtstag und für ausgewachsene Tiere. CRUIKSHANK und Mitarbeiter untersuchten am zuckerfrei durchströmten Herz-Lungen-Präparat die Frage, ob bei Umstellung vom Kohlenhydrat zum Fettstoffwechsel Eiweißkörper verwendet werden können. Da sich bei Zufuhr verschiedener Aminosäuren weder der R.Q. im Blut noch der Gehalt an Harnstoff, Ammoniak und Ammoniakstickstoff ändert, ziehen die Verfasser den Schluß, daß Aminosäuren als Energiequelle nicht verwendet werden. Sie halten es für möglich, daß das normalschlagende Herz, das bei Abwesenheit von Kohlenhydraten zur Deckung seines Energiebedarfes Fett verwendet, mittels eines fermentativen Vorganges das wahrscheinlich gebildete NH_3 wieder zur Resynthese von Adenosinphosphat verbraucht.

Demgegenüber erklärt RHODE, daß ein ausgespültes und damit von allen Nahrungsbestandteilen befreites Herz Eiweiß und Fett verbrennt. Dieser Vorgang sei keine Absterbeerscheinung, da in der 2. Periode die Zuckerverbrennung in den Vordergrund tritt und wenige Reservestoffe verbraucht werden. Steigerung der Zuckerverbrennung sei aber kein Beweis, daß Zucker die Quelle der Muskelenergie ist, da dasselbe Phänomen auch am stillstehenden Herzen vorhanden sei. Da sich in der Durchströmungsflüssigkeit des isolierten Froschherzens eine konstante Menge Stickstoff findet, schlossen auch CLARK und Mitarbeiter, daß das Herz den größten Teil seiner Energie aus der Eiweißverbrennung gewinnt. In Versuchen an Meerschweinchen, die unter Luftverdünnung gehalten wurden, fand ANGELESCU, daß sich der Gesamtstickstoff im Herzmuskel vermindert und der Gesamt-Rest-N erhöht. Ebenfalls kamen BING und Mitarbeiter zu dem Ergebnis, daß im Herzen beträchtliche Mengen an Nicht-Kohlenhydraten verwertet werden. Inwieweit Fett und Eiweiß

als Brennstoff herangezogen werden, hängt von der Höhe der Zufuhr an Kohlenhydraten ab. In Versuchen an Hunden wies KLISIECKI eine beträchtliche Absorption der im Muskelstoffwechsel entstehenden Ammoniakmengen im Herzen nach. Bei schlechter Sauerstoffversorgung des Herzens und bei sehr langer Versuchsdauer bildet das Herz große Mengen von Ammoniak. Der Verfasser nimmt ebenfalls an, daß das absorbierte Ammoniak in synthetische Prozesse einbezogen wird. Wahrscheinlich bildet Harnstoff das Hauptprodukt dieser Synthese. Auch das tätige Froschherz bildet nicht unbeträchtliche Mengen Ammoniak, die anscheinend der geleisteten Arbeit proportional sind.

BOCOBO und Mitarbeiter bestimmten 18 verschiedene Aminosäuren im Herzen und daneben in anderen Organen. Die Werte der Säuren lagen bei allen untersuchten Patienten trotz deren verschiedenen Alters und Erkrankung in recht engen Grenzen. Die höchsten Werte werden für Glutaminsäure angegeben, die niedrigsten für Tryptophan. An Schnitten von Rattenherzen konnten DASGUPTA und BASU eine oxydative Desaminierung für die Aminosäuren L-Isoleucin, L-Valin und D-Histidin feststellen. Octylalkohol und HCN hemmten die Desaminierung von L-Leucin und L-Valin. Im Herzgewebe wiesen die Verfasser außerdem ein Encymsystem nach, das Cystein ohne NH_3 -Bildung zu oxydieren vermochte. Dagegen wurde aus der Reihe der von BASU und BASAK untersuchten Aminosäuren vom Herzgewebe nur L-Cystin und L-Prolin oxydativ desaminiert. Die Desaminierung von L-Cystin wird von KCN und Octylalkohol dabei nicht verändert, diejenige von Prolin durch KCN vollständig, durch Octylalkohol teilweise gehemmt.

Die Herzmuskulatur nimmt gegenüber dem Skelettmuskel und den übrigen Organen eine eindeutige Sonderstellung im Aminosäurestoffwechsel ein, die derjenigen der Leber ähnlich ist, da in ihr nach HEINSEN Ketogenese aus allen als

leberketogen bezeichneten Aminosäuren stattfindet. Verfasser zieht daraus den Schluß, daß die in den einzelnen Organen vorhandenen, zum Abbau von Aminosäuren befähigten Fermentsysteme eine verschiedene Affinität zu den einzelnen Aminosäuren besitzen.

In Homogenaten von Rattenherzen wird L-Glutaminsäure bei Zugabe von ATP und DPN gut umgesetzt, obwohl die Aktivität der Glutaminsäuredehydrogenase sehr gering ist oder gar fehlt. Es wird von AWAPARA nachgewiesen, daß Glutaminsäure hier nur nach Transaminierung mit Oxalessigsäure oxydiert wird. Bei der Oxydation entsteht kein NH_3 . Man findet die theoretische Menge Asparaginsäure; Fluoressigsäure wirkt hemmend. Die Hemmung kann aufgehoben werden durch Zugabe von Fumar- und Äpfelsäure.

Die Umwandlung von Glutaminsäure in Bernsteinsäure im Muskelgewebe ohne Freiwerden von NH_3 wurde von BRAUNSTEIN und KRITZMAN als reversible Reaktion erkannt. Der Muskel bildet aus Alanin und α -Ketoglutaratsäure mit großer Geschwindigkeit Glutaminsäure und Brenztraubensäure. Das Enzym der Umaminierung konnten die Verfasser außer in der Muskulatur auch im Herzen nachweisen. In Organen, die die Krebs'sche Aminodehydrase enthalten, wird die oxydative Desaminierung in Gegenwart überschüssiger Brenztraubensäure vollständig unterdrückt. Außer Brenztraubensäure können auch α -Ketobutter-, α Ketocapron-, Oxalessig- und Phenyl-Brenztraubensäure als Acceptoren der Aminogruppe von Glutaminsäure dienen. Andererseits können alle α -Aminosäuren ihre NH_2 -Gruppe leicht an α -Ketoglutaratsäure unter Bildung von Glutaminsäure abgeben. Weiter stellten die Verfasser fest, daß die Ausschaltung von Oxalessigsäure aus dem "Fumaratsystem" von SZENT-GYÖRGYI durch NH_2 -Aufnahme die hemmende Wirkung von Aminosäuren auf die Muskelatmung erklärt. Verfasser machen darauf aufmerksam, daß die Umaminierung nur zwischen Dicarbonsäuren stattfindet.

α -Amino-Monocarbonsäuren können nur in Gegenwart von Aminodicarbonsäuren, die als katalytische Überträger wirken, ihre NH_2 -Gruppe abgeben.

PETRUZZI und GILOT untersuchten die von Arsenit in vivo auf den Ketonsäurestoffwechsel des Herzmuskels ausgeübte Hemmung. Die Applikation von starken Arsenitdosen führt zu einem Anstieg der α -Ketoglutarate. Der Brenztraubensäuregehalt wird dagegen bei intraperitonealer und bei intrakardialer Injektion im Herzmuskel erniedrigt. OEDRANGOLO und Mitarbeiter fanden, daß es im Herzmuskelbrei nach Zugabe von Glykokoll zu einer geringfügigen Vermehrung von Glyoxal- und Oxalsäure kommt. In ihren Versuchen untersuchten SCHAPIRA und Mitarbeiter den Einbau von N-markiertem Glykokoll in Myosin und sie stellten fest, daß der Glykokoll-Einbau von der Aktivität des betreffenden Muskels abhängig ist.

LANGEMANN untersuchte die Fermentaktivitäten der aus Herzmuskeln von Meerschweinchen und Ratten erhaltenen Fraktionen. Zusatz von K-Strophantosid beeinflusst die Fermentaktivität nicht. Durch die gleichen Fraktionen (Monoaminoxidase) aus Rattenherzmuskel wurde Tyramin und 5-Oxytryptamin etwa gleich schnell desaminiert, Tryptamin dagegen wesentlich langsamer.

FERDMAN und SIAKOVA wiesen in Homogenaten aus Skelett- und Herzmuskeln von Kaninchen die Glutaminsäure-Aktivität nach. Dabei lieferte der Herzmuskel höhere Werte als der Skelettmuskel. Die Glutaminsäure-Aktivität hat 2 pH-Maxima, was auf die Möglichkeit der Anwesenheit von 2 Glutaminasen im Muskel schließen läßt. Die Aktivität ist größtenteils an wasserlösliche Eiweißkörper des Muskels gebunden, wodurch sich die Muskelglutaminase von anderen Glutaminasen unterscheidet.

Aus Ochsen- und Kalbsherzen stellte STRECKER kristallisierte L - G l u t a m i n s ä u r e d e h y d r o g e n a s e dar. Das Enzym katalysiert die Reaktion: Glutaminsäure + DPN + H₂O $\rightleftharpoons$ α -Ketoglutarinsäure + NH₃ + DPNH₂. Das Enzym ist streng spezifisch für L-Glutaminsäure. Die Vermutung, daß Iminoglutarinsäure als Zwischenprodukt der enzymatischen Reaktion nicht enzymatisch in α -Ketoglutarinsäure + NH₃ umgewandelt wird, konnte vom Verfasser nicht bestätigt werden.

DARLING wies papierchromatographisch nach, daß wässrige Extrakte aus getrockneten Ochsenherzen die Reaktion Cysteinsäure + α -Ketoglutarat $\rightleftharpoons$ Glutaminat + Sulfo-Brenztraubensäure katalysieren. Durch Fraktionieren der Extrakte mit Ammoniumsulfat konnte die C y s t e i n s ä u r e t r a n s - a m i n a s e von der Alanin- und Asparaginsäure-Transaminase abgetrennt werden. In allen Geweben verläuft die Transaminierung Asparaginsäure $\rightarrow$ α -Ketoglutarinsäure rascher als die von Alanin $\rightarrow$ α -Ketoglutarinsäure. Immer ist aber die Transaminaseaktivität des Herzens geringer als die der Leber (GIUSTI und COLTORI).

BRIN und Mitarbeiter untersuchten das G l u t a m i n - s ä u r e - A l a n i n - T r a n s a m i n a s e - System und fanden, daß bei Pyridoxin-Mangeltieren nur etwa 50 % Alanin gegenüber den Kontrollen entsteht. Die Wirksamkeit der Glutaminsäure-Asparaginsäure-Transaminase sinkt um 29 % gegenüber den Kontrollen. Gibt man zu den Homogenaten in vitro Pyridoxal, Pyridoxal + ATP, Pyridoxamin, Pyridoxamin + ATP, so findet keine Reaktivierung der beiden Transaminasen statt. Synthetisches Pyridoxalphosphat reaktiviert in vitro dagegen die Transaminasen, ebenso reaktivierten in vivo intraperitoneale Injektionen von Pyridoxin, Pyridoxamin oder Pyridoxal die Transaminasen.

RINDI beobachtete in seinen Untersuchungen an Albinoratten keine signifikanten Unterschiede zwischen avitaminotischen und hungernden Tieren, jedoch zeigten beide Tiergruppen

erhöhte Transaminase-Aktivität der Herzhomogenate gegenüber den Kontrolltieren. Die Vermehrung von Ketosäuren bei B₁-Avitaminose war unabhängig von der Transaminase-Aktivität.

HAYAKAWA und ITO studierten die Aktivierung der T r y p - t a s e durch dialysierte Albuminlösung. Sie fanden einen Anstieg um das Doppelte bis Dreifache für den Herzmuskel. Die aktivierende Wirkung von Albumin wird durch Fe⁺⁺ unterdrückt.

Die in den letzten Jahren vorangekommene Fermentdiagnostik hat auch die Bestimmung der Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase ausgebaut. Deren Aktivität ist am höchsten im Herzmuskel. Beim akuten Herzinfarkt ist sie im Blut um das 2 - 20-fache gesteigert. Außerdem findet sich eine Vermehrung bei Herzarrhythmien, wenn die Frequenz 180 Schläge/min. übersteigt (Übersicht bei K.H. GÖGGEI).

VI. Fettstoffwechsel

Der G e s a m t l i p o i d g e h a l t des normalen Meerschweinchenherzens beträgt nach SCHULZE und SÜDHOF im Mittel 17,4 % der Trockensubstanz; die Werte für das normale Hundeherz sind im wesentlichen die gleichen, nur die Neutralfettfraktion war höher. Obwohl hypertropher Herzmuskel praktisch denselben Gesamtlipoidgehalt enthält, ist die Zusammensetzung jedoch verschieden, indem eine Erhöhung der Gesamtlipophospholipide eine Erniedrigung der anderen Fraktionen nach sich zieht, wovon besonders die Neutralfettfraktion betroffen ist.

Aus den Versuchen von RUBOW geht hervor, daß der aus dem Hundeherzen extrahierbare Gesamtlipoidanteil zu 60 - 70 % aus L e c i t h i n besteht. Der überwiegende Lecithinanteil wirft die Frage auf, ob das Lecithin ein im Herzen abgelagerter Nahrungsstoff oder Bestandteil des

Zellprotoplasmas ist. Da der Lecithingehalt nach 19 - 22 Hungertagen nicht nachweisbar abnimmt, dürfte Lecithin für die Funktion der Zellen notwendig sein. KLENK und GEHRMANN konnten in der Lecithinfraktion des Rinderherzmuskels den höchsten A c e t h a l p h o s p h a t i d - Gehalt nachweisen. Da der Kephalingehalt der Lecithinpräparate geringer als 5 % war und auch Serin und die Cephalinfraktion einen wesentlich geringeren Acetalphosphatidgehalt hatten, wird das Vorkommen von cholinhaltigen Acetalphosphatiden im Herzmuskel als bewiesen angesehen. Durch Einwirkung von Essigsäure konnten KLENK und DEBUCH aus dem Acetalphosphatid unter Abspaltung des Aldehyds Lysolecithin in Freiheit setzen, das durch Gegenstromverteilung von dem beigemengten unveränderten Lecithin abgetrennt werden konnte. DEBUCH untersuchte eine Lecithinherstellung aus Rinderherzmuskel. Nach seinen Versuchen darf man als bewiesen annehmen, daß auch bei den cholinhaltigen Plasmaprogenen außer einem Aldehyd noch ein Molekül Fettsäure am Cholinester der Glycerinphosphorsäure gebunden ist. KLENK und DEBUCH konnten aus den Glycerinphosphatiden von Pferdefleisch und Rinderherz die höheren Aldehyde in Form der Dimethylacetale quantitativ isolieren. Bei fettiger Degeneration wird der Lecithinanteil des Herzmuskels nicht vermehrt.

Die Verabreichung von G l u k o s e und entfettetes C a s e i n enthaltendem fettfreiem Futter an Ratten, führt nach BEAUVALLET und MAY zu einem Anstieg der dreifach ungesättigten Fettsäuren in der Phosphatidfraktion. Die übrigen Fettsäuren zeigten eine Abnahme. RIECKEHOFF und Mitarbeiter fanden, daß die Herzen von fettfrei ernährten Ratten einen verhältnismäßig hohen Gehalt an Polyenfettsäuren enthalten, Fettverfütterung beeinflusst die Fettsäurezusammensetzung des Herzens, wobei die Veränderungen hauptsächlich die Fettsäuren der Phospholipide

betreffen, während die Neutralfette weniger davon berührt werden.

Eine Abnahme der Phosphatide wird durch ein Übertraining erreicht.

Auf dem Fettstoffwechselgebiet steht fest, daß der Muskel Fett, wenn auch auf Umwegen, verwenden kann. Für das Herz ist man auf indirektem Weg zu dem Schluß gekommen, daß es Acetonkörper ausnutzen kann. Allerdings reicht der O_2 -Verbrauch nicht aus, eine Oxydation bis CO_2 und H_2O zu decken (MERLINI).

Die bedeutende Rolle der Lipide als Energielieferant ist aus den Versuchen von GRUBER und RUYS ersichtlich, die im Herzmuskel von Brieftauben nach Zurücklegung einer Entfernung von 210 km einen unveränderten Thiaminpyrophosphatgehalt nachweisen konnten. Sie schätzten, daß mehr als 80 % der für den Flug notwendigen Energie aus Fett stammen muß, das kein Thiamin bei der Energielieferung verbraucht.

Aus den Versuchen an Menschen von GOODALE und Mitarbeitern ergibt sich die Abhängigkeit des Herzstoffwechsels beim Fasten oder niedrigem Blutzuckerspiegel von Fett oder anderen nicht aus Kohlenhydraten bestehenden Quellen. Auch BING und Mitarbeiter fanden in ihren Versuchen bei 33 herzkranken Patienten, daß beträchtliche Mengen an Nichtkohlenhydraten verwendet werden. Inwieweit Fett und Eiweiß als Brennstoffe herangezogen werden, hängt von der Höhe der Zufuhr von Kohlenhydraten ab. So werden zum Beispiel nach Fasten über Nacht 3/5 der Energie durch Fett gedeckt.

CRUICKSHANK und KOSTERLITZ setzten bei aglykämischen Herzen die Veränderungen der Fettsäuren im Blut und im Herzen zu Veränderungen im Blutzucker und im Glykogengehalt des Herzens in Beziehung. Durch die Durchströmung wird der Gehalt an Phospholipoiden und an Cholesterin nicht verändert. Der Fettverbrauch setzt mit dem vollständigen Verbrauch des Blutzuckers ein; seine Höhe hängt von

dem Grad der Abnahme des Herzglykogens ab. Bevor es zu einem Verbrauch der Fettsäuren des Blutes kommt, muß der Glykogengehalt des Herzens auf die Hälfte abgesunken sein. Dagegen konnten FLETCHER und WATERS im aglykämischen Hundeherz keine Änderung in der Fettkonzentration des im H.L.P. zirkulierenden Blutes in Ab- oder Anwesenheit der verfügbaren Kohlenhydrate sehen.

BARNES und Mitarbeiter verfolgten das Verschwinden zugesetzter Oxybuttersäure zu isolierten Hunde- und Ziegenherzen und fanden dabei größenordnungsmäßig keinen Unterschied zwischen beiden Tierarten. Die verschwindende Menge hängt nicht von der Blutzuckerkonzentration ab, auch nicht bei Zusatz von Insulin. Acetessigsäure und Aceton entstehen nicht. Wenn die verschwundene Oxybuttersäure vollständig verbrannt worden ist, so sind dafür 82 % des gleichzeitig gemessenen O_2 -Verbrauchs benötigt worden. Wenn die Oxybuttersäure als Zwischenprodukt beim Fettumsatz auftritt, muß sie mindestens ebensogut verbrennbar sein, wie dieses. In den von BARNES und Mitarbeitern ausgeführten Versuchen am H.L.P. scheint dies der Fall zu sein.

Nach intramuskulärer Injektion von C h o l i n ist die CO_2 -Bildung aus Palmitat im Herzmuskel erhöht. Der Einfluß von Cholin auf die Fettsäureoxydation ist noch deutlicher, wenn es sowohl intramuskulär als auch per os zugeführt wird. Da Cholin diese Wirkung auf Fettsäureoxydation nur in vivo zeigt, wird angenommen, daß aus Cholin in vivo eine aktive Verbindung entsteht. Dieser Faktor wird anscheinend nicht nur in der Leber, sondern auch im Herzen gebildet, obgleich in geringerem Umfang (ARTOM).

LORBER und COOK untersuchten im isolierten durchströmten Katzenherzen und an Homogenaten von Kaninchenherzen, ob im Herzen ein direkter Weg der Umwandlung von Fett

in Kohlenhydrat besteht. Die Ergebnisse schließen einen direkten Weg der Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat aus und zeigen Übereinstimmung mit den bekannten Reaktionen der Fettsäureoxydation und dem Zitronensäurezyklus als Hauptweg der Kohlenhydratbildung aus Fett.

Aus Kalt- und Warmblüterherzen läßt sich eine Substanz gewinnen, die pharmakologisch wie Acetylcholin wirkt und die im Gewebe offenbar in gebundener, nicht aktiver Form vorliegt. ROTHSCUH weist darauf hin, daß das Acetylcholin-System im Herzen nicht nur ausschließlich eine Bedeutung bei der Erregungsübertragung durch den Vagus, sondern auch bei dem Erregungsablauf in der Herzmuskel-faser besitzt. Auch BRISCOE und BURN fanden bei Durchströmung frisch isolierter Katzenherzen mit Locke-Lösung, die Eserinsulfat enthielt, im Persulfat eine acetylcholin-artige Substanz. Aus den von JULLIEN und VINCENT erhaltenen Versuchsdaten muß man den Schluß ziehen, daß das Acetylcholin offenbar durch einen synthetischen Prozeß im Herzen dargestellt und besonders im Beginn der Herzmuskelkontraktion angeregt wird. MARIOTTI und REIS stellten fest, daß das in einer Ringerlösung, in der die Chlor- durch Nitrationen substituiert sind, befindliche isolierte Froschherz gegen Acetylcholin wesentlich anders reagiert als das in einer gewöhnlichen Ringerlösung befindliche. Wenn die Cl- in der Ringerlösung durch Acetationen ersetzt sind, entsteht das Bild einer Acetylcholinvergiftung. Die starke Reaktion auf Acetylcholin in Ringeracetat ist nicht auf das Fehlen der Cl-, sondern auf das Vorhandensein der Acetationen zurückzuführen. Was die stärkere Erregung des Herzens in Anwesenheit von Acetationen betrifft, so ist nur so viel sicher, daß sie nicht auf einer Hemmung der Cholinesterase durch die Acetationen beruht.

Auf Grund der aus Versuchen von an verschiedenen Krankheiten gestorbenen Individuen erzielten Befunde, nimmt PIROLI an, daß die normale Herzfrequenz von der intrakardialen Innervation abhängt. Nur bei Fällen von extrakardialer Beeinflussung der Herzfrequenz durch Tonusveränderungen

des Parasympathicus findet man Verschiebungen des normalen Acetylcholinesteraseinhalts des Herzmuskels. Der Vagaltonus wäre damit eng an den Esterasegehalt des Herzens gebunden.

Entgegen früheren Untersuchungen, bei denen Cholinacetylase nur in Gehirnextrakten nachgewiesen werden konnte, fanden NACHMANSON und Mitarbeiter Cholinacetylase auch in geringer Menge in Extrakten aus quergestreifter Muskulatur und im Herzmuskel.

Nach Untersuchungen von ANTOPOL und Mitarbeitern enthalten die Herzohren beim Kaninchen immer deutlich mehr Cholinesterase als die Kammern. Nach bisher vorliegenden Untersuchungen enthalten die Herzohren auch mehr Acetylcholin als die Kammern. Es konnte daran gedacht werden, daß die Cholinesterase als ein Schutzmechanismus dient, der überschüssiges Acetylcholin zerstört. JULLIEN und VINCENT ziehen aus ihren Versuchsergebnissen den Schluß, daß aus den isolierten Herzen von *Helix pomatia* L. Cholinesterase in die Umgebungsflüssigkeit übertritt. Dies geschieht in besonders reichlicher Menge dann, wenn das Herz automatisch arbeitet. Es liegen also die Verhältnisse für das Freimachen der Cholinesterase aus dem Herzen von *Helix pomatia* L. gleichartig wie für das Freimachen von Acetylcholin.

BRISCOE fand in seinen Versuchen am linken und rechten Vorhof des Kaninchens, daß die Aktivität der echten Cholinesterase im rechten Vorhof größer war als im linken, während das Verhältnis bei der Pseudo-Cholinesterase umgekehrt war.

Beobachtungen von BÜLBRING und Mitarbeitern an den Vorhöfen von Kaninchenherzen sprechen dafür, daß die Eserinwirkung über eine Cholinesterase-Hemmung erfolgt und daß dadurch das während der rhythmischen Kontraktion gebildete Acetylcholin nicht abgebaut wird.

Literatur-Verzeichnis

A

- A d l e r , E., H. v. Euler und Hellström, Wirkung der Cozymase als spez. Co-Enzym der Milchsäuredehydrase des Herzmuskels. Sv.Vet. Akad.Ark. Kemi, 12, 1, (1937).
- A l b e r s , D., und D.J. Athanasion, Wirkung des sog. Thymushormons auf Leber-, Muskel- und Herzglykogen. Z.exper.Med. 110, 49-56 (1942).
- A l b u r n , Harvey E., and V.G. Myers, The creatine, phosphorus and collagen content of different sections of the dog heart. J. of Biol.Chem.131, 715-716 (1939).
- A l e l l a , A., F.L. Williams, C. Bolene-Williams and L.N. Katz, Interrelation between cardiac oxygen consumption and coronary blood flow. Amer. J.Physiol. 183, 570-582 (1955).
- F.W. Williams, C. Bolene-Williams and L.N. Katz. Die Rolle von Sauerstoff und exogener Glukose, sowie Milchsäure bei der Tätigkeit des Herzens. Zit. n. Ber.Ges.Physiol. 188, 63 (1957).
- A l b a u m , H., D. Pankin and Edward K.Harvill, Effects of injektion of 5-adenylic acid on tissue nucleotides of the rat. Proc.Soc.Exper. Biol.a.Med. 84, 529-531 (1953).
- A m b r u s , G., VI. Mitt. Über den Zuckerverbrauch der Herzen schilddrüsenloser, sowie normaler und schilddrüsenloser mit Thyroxin vorbehandelter Katzen. Biochem. Z. 205, 194-203 (29).
- A m m o n , R. und Dirscherl, Fermente, Hormone, Vitamine. 2. Aufl. Leipzig 1948.
- A n z e l e s c u , A., Über den Eiweißstoffwechsel der Organe bei unter Luftverdünnung gehaltenen Tieren. Zit.n.Chem.Z. 1930, I 2919.
- A n t o p o l , W., S. Glaubach und D. Glick, Choline esterase activity in various portions of the rabbit heart. Proc. Soc. exper. Biol.a.Med.42, 280-282 (1939).
- A r e s i o , G. e G. Gabrini, Der Einfluss des Glukose-1-phosphat auf die Herzfunktion. Zit. nach Kongr. Zentralbl.d.Inneren M. 175, 89 (1957).

- A r t o m , C., Effect of choline administration on the oxidation of fatty acids by extrahepatic tissues. J. of Biol.Chem. 213, 681-687 (1955).
- A s z o d i , Z. und L. Sas, Untersuchungen über den Zuckerverbrauch der Herzen normaler, C-hypovitaminotischer und skorbutkranker Meerschweinchen. Magy.orv.Arch. 40, 177-182 (1939).
- A w a p a r a , J., Oxydation of L-glutamic acid by rat heart. Proc.Soc.exper.Biol.a.Med. 83, 367-369 (1953).

B

- B a b s k i j , E. B., A. E. Gurwitsch und G.A. Jersina. Die Wiederherstellung der Tätigkeit der anaerob. gehaltenen Herzen durch ATP. Ber.Akad.Wiss. UdSSR (N.S.) 74, 631 (1950).
- B a d e e r , H., Effect of hypothermia on oxygen consumption and energy utilization of heart. Circulation Res. 4, 523-526 (1956).
- B a n g a , I., Schneider L. und A. Szent-Györgyi, Über die Bedeutung der Milchsäure für die Atmung des zerkleinerten Herzmuskelgewebes. Biochem. Z. 240, 478 (1931).
- K.Laki und H. Szent-Györgyi, Über die Oxydation der Milchsäure und der β -Oxybuttersäure durch den Herzmuskel. Hoppe-Seyler's Z. 217, 39 (1933).
- B a r c r o f t , J., R. McAnally und A. Phillipson, Die physiologische Wirksamkeit von Essigsäure in lebenden Geweben. Nature (London) 151, 304 (1943).
- B a r n e s , R.H., E.M. McKay, G.K. Moe und M.B. Visscher, The utilization of beta-hydroxybutyric acid by the isolated mammalian heart and lungs. Amer. J. Physiol. 123, 272-279 (1938).
- B a s s a n i , B., Alcune precisazioni sul metabolismo del muscolo cardiaco, Arch. Fisiol. 33, 390-401 (1934).
- Relazione fra metabolismo degli idrate di carbonio e metabolismo di sostanze acetate durante la funzione cardiaca. Boll.Soc.ital.Biol.sper. 8, 798-800 (1933).
- B a s u , K.P. und M.N. Basak, Der Stoffwechsel der Aminosäuren in Herz- und Lungengewebe. Indian J.med.Res.24, 1117-1124 (1937).

- B e a u v a l l e t et P. May, Recherches concernant le rôle physiologique des acides gras polyéniques. Rev.Canad. de Biol. 12, 6-18 (1953).
- B é n i t t e , A., Pharmakologische Hibernisation. Arch. exper. Path. und Pharmakol. 222, 20 - 41 (1954).
- B e n k ö , S., Das Verhalten des Cytochrom c bei verschiedenen Vergiftungen. Magyar Orvosi Arch. 44, 293-308 (1943).
- B e r g , H., Über den Stoffwechsel des Herzmuskels bei Hyperthyreose und seine Beeinflussung durch Vitamin C. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 158, 357 (1937).
- B e r t o l i n i , M.A. und F.M. Quarto di Palo, Effect of treatment with glucose or glucose-1-phosphat upon the ATP and ester phosphate content of the heart for the adrenalectomized rat. Acta med.scand.(Stockh.) 151, 215-218 (1955).
- Effect of the thyroid gland and of glucose-1-phosphate upon the phosphocreatine metabolism of the heart. Acta med. scand (Stockh.) 153, 329-332 (1956).
- B i n g , R.J., The metabolism of the heart. Acta cardiol. (Bruxelles) 10, 1-14 (1955).
- Siegel, Vitale, Balboni, Sparks, Taeschler, Klapper und Edwards, Metabolic studies on the human heart in vivo. I. Studies on carbohydrate metabolism of the human heart. Amer.J.Med. 15, 284-296 (1953).
- Siegel, J. Ungar und M. Gilbert, Metabolism of the human heart. Studies on fat, ketone and amino acid metabolism. Amer.J.Med. 16, 504-515 (1954).
- B i ö r c k , G., Clinical aspect of the energy problems of heart muscle. Scand. J. Clin.a. Laborat. Invest. 2, 242-247 (1950).
- On myoglobin and its occurrence in man. Acta med. scand. (Stockh.) 133, Suppl. - Bd. 226.
- B l u m e , H., Chemische Untersuchungen über den Glykogengehalt und Gesamtkohlenhydratgehalt des menschlichen Herzens. Beitr.path.Anat. 93, 20-35 (1934).
- B o c o b o , D.L., M.Skellenger, C.R. Shaw and D.F.Steele, Amino acid composition of some human tissue. Arch. of Biochem. a Biophysics 40, 448-475 (1952).
- B o d a n s k y , M. and J.F. Pilcher, Creatine content of heart in experimental cardiac hypertrophy due to hyperthyroidism. Proc.Soc.exper.Biol.a.Med. 32, 597-598 (1935).

- B o g u e , J.Y.I. Chang and R.A. Gregory, The metabolism of the isolated mammalian heart under partial anoxia. *Quart.J.exper.Physiol.* 27, 319-341 (1938).
- J. Yule, C.L. Evans and F.Y. Hsu, The significance of lactic acid uptaken by the mammalian heart. *J. Physiol.* 84, 55P - 56P (1935).
- F. Grande, The effect of adrenaline and of increased work on the carbohydrate metabolism of the mammalian heart. *Quart. J. exper. Physiol.* 25, 213-228 (1935).
- B o g u e , J. Yule, C.L. Evans and R.A. Gregory, The effect of adrenaline, together with acute anoxia, on the heart glycogen. *J. exper. Physiol.* 29, 83-90 (1940).
- The source of the heart glycogen. *Quart. J.exper. Physiol.* 27, 27 - 39 (1937).
- B o r n s t e i n , A. und H.F. Riese, Über die Blutversorgung und Stoffwechsel des arbeitenden Säugetiermuskels. *Pflügers Arch.* 221, 400 (1929).
- B r a u n s t e i n , A.E. und M.G. Kritzman, Bildung und Zerfall von Aminosäuren durch intermolekularen Austausch der Aminogruppe. *Nature (London)* 140, 503-504, 18/9 (1937).
- B r a u e r , S.M. and R.B. Fisher, Die Wirkung einer gereinigten Wachstumshormon-Präparation auf den KH-Stoffwechsel des durchströmten Rattenherzens. *Zit. nach Ber. über die ges. Physiol.* 188, 80 (1957).
- B r e t t a u e r , Fisher, Reginald und A. E. Wilhelmi, Der Stoffwechsel des Kreatins. *Biochemical J.* 31, 1136-56 (1937).
- B r i n , M. and R.E. Olson, Metabolism of cardiac muscle. *J. of Biol.Chem.* 199, 475-483 (1952).
- F.J. Stare, Metabolism of cardiac muscle. V. Mitt. *J. of Biol. Chem.* 199, 476-473 (1952).
- Metabolism of cardiac muscle. VIII. Mitt. *J. of Biol.Chem.* 210, 435-444 (1954).
- B r i s c o e , S., Cholinesterase activity of left and right atria of the rabbit's heart. *J. of Physiol.* 126, 623-626 (1955).
- J.H. Burn, The formation of an acetylcholine-like substance by the isolated rabbit heart. *J. of Physiol.* 126, 181-190 (1954).

- B r o d y , H., The anaerobic oxygen debt and the anaerobic carbondioxide production of frog cardiac muscle. J.cellul.a.comp.Physiol. 4, 297-312 (1934).
- B u e l l , M.V., M.B. Strauss and E.C. Andrus, Metabolic changes involving phosphorus and carbohydrate in the autolysing gastrocnemius and cardiac muscles of normal, of thyroxinized and of adrenalectomized animals. J.bio.Chem. 98, 645-669 (1932).
- B ü l b r i n g , E., S. R. Kottogoda and H. Shelley, Cholinesterase activity in the auricles of the rabbit's heart and their sensitivity to eserine. J.of Physiol. 123, 204-213 (1954).

C

- C a r l s o n , D.L. Interrelationship of circulatory and metabolic factors. Cold Injury, Trans. 3. Conf., Fort Churchill, 22., 23., 24. and 25. II.1954, 1955, 13-51.
- C a s t e n , G.G., The effects of the aging process on acidsoluble phosphorus compounds in the myocardium of rats. Amer. Heart J. 39, 353-360 (1950).
- J.B. Marsh, Metabolic studies on cardiac tissue obtained by needle biopsy in the intact unanesthetized dog. Circulation Res.1, 226-229 (1953).
- C a v e r t , H. Mead and J.A. Johnson, Metabolism of isotopic lactate by the isolated dog heart. Amer.J.Physiol. 184, 575-581 (1956).
- C e d r a n g o l o , F., G. Trampetti e M. Scotto, Über die Umwandlung von Glykokoll zu Oxalsäure. Zit. nach Ber. über die ges. Physiol. 144, 27 (1951).
- C e r r u t i , L. und G. Alcozer, Vitamine und Kreatinstoffwechsel. I. Mitt. Zit. nach Kongr. Zentralbl. d.Inneren M. 148, 26 (1954).
- C h a n g , J. The influence of adrenaline on cardiac glycogen. Quart. J.exper.Physiol. 26, 285-291 (1937).
- C l a r k , A.J. and M.G. Eggleton, Phosphagen changes in the iodoacetate poisoned frog's ventricle. Quart. J.exper.Physiol. 26, 119-126 (1936).
- C l a r k , A.J., R. Gaddie and C.P.Stewart, The aerobic metabolism of the isolated frog's heart poisoned by iodoacetic acid. J. Physiol. 90, 335-346 (1937).
- The metabolism of the isolated heart of the frog. J.Physiol. 72, 443-446 (1931).
- The carbohydrate metabolism of the isolated heart of the frog. J.Physiol.75, 311-320 (1932).

- C o r d i e r , D. et G. Dessaux, Influence de l'inhalation de fortes concentrations d'anhydride carbonique sur le taux du glycogène cardiaque. C.r.Soc.Biol.(Paris) 145, 1542-1546 (1951).
- Variations de la réserve glycogenique du myocarde au coeurs du choc provoqué per l'acide adénosinetriphosphorique.
- et G. Pérès, Einfluß von Percorten auf den Herzglykogenspiegel der Ratte. Zit.nach Ber.über die ges. Physiol. 157, 28 (1953).
- C o r i , G.T., J.O. Closs und C.F. Cori, Der vergärbare Zucker im Herz- und Skelettmuskel. J. Biol.Chemistry 103, 13-24 (1933).
- C r i s m e r , R., Contribution à l'étude de l'action des acides amines sur le métabolisme du myocarde. Arch.int.Physiol. 43, 1-22 (1936).
- C r u c k S., Composition protidique du muscle cardiaque. Étude électrophorétique. C.r.Soc.Biol.(Paris) 147, 421-423 (1953).
- C r u i c k s h a n k , E.W.H., Die Einwirkung des Insulins auf das Verhältnis von Oxydation und Zuckersynthese. Journ.Physiol. 76, 6P (1932).
- and H.W.Kosterlitz, The utilization of fat by the aglycaemic mammalian heart. J. of Physiol. 99, 208-223 (1941).
- and D.L. Shrivastava, The action of insulin on the storage and utilization of sugar by the isolated normal and diabetic heart. Amer.J.Physiol. 92, 144-159 (1930).
- I. McDonald and C.W. Startup, The effect of insulin aglycaemia upon the amino-acid utilization of the mammalian heart. J. of Physiol. 82, 18P-19P (1934).
- D
- D a r l i n g , S., Cysteic acid transaminase. Nature (London) 170, 749-750 (1952).
- D a s g u p t a , R.P. and K.P. Basu, Metabolism of amino acids in heart and lung tissues. Indian J.Med.Res.42, 405-409 (1954).
- D a v i e s , F., E.T.B. Francies and H.B. Stoner, The distribution of nucleotide, phosphocreatine and glycogen in the heart. J. of Physiol. 106, 154 (1947)

- D e b u c h , H., Über die Konstitution der Acetalphosphatide aus Herzmuskel, Zit.nach Ber.über die ges.Physiol.172, 161 (1955).
- D e c h e r d , G., G. Herrmann und O. Davis, Further rabbit heart perfusion experiments with amino-acids. Proc.Soc.exper.Viol.a.Med. 32, 1302-1303 (1935).
- D e c h e r d , G., G. Herrmann and P. Erhard, Effect of myocardial destructive agents on creatine content of the rabbit's heart. Proc. Soc. exper. Bio. a. Med. 33, 519 - 520 (1936).
- D e u t i c k e , H.J. und H. Wagner, Über das Vorkommen und das Schicksal der Phosphoglycerinsäure im Herzmuskel. Hoppe-Seyler's Z. 254, 29 (1938).

E

- E c k s t e i n , R.W., H. Stroud III, R. Eckel, C.V. Dowling and Pritchard, Effects of control of cardiac work upon coronary flow and O₂-consumption after sympathetic nerve stimulation. Amer.J.Physiol. 163, 539-544 (1950).
- E i c h l e r , O. und W. Stober, Über die Umsetzungen von Pyrophosphat am Froschherzen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 205, 647-658 (1948).
- E i s m a y e r , G. und H. Quincke, Stoffwechseluntersuchungen am Kaltblüterherzen. Zit.nach Chem.Zentralbl. 1929, I. 557.
- E m d e n , G., Über Kreislaufwirkungen körpereigener Substanzen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 167, 50 (1932).
- E n g e l h a r d t , V.A., Adv. Encym. 6, 147 (1946).
- E u l e r , H. v. et al. Zschr. physiol. chem. 254, 61 (1938).
- E v a n s , G., The glycogen content of the rat heart. J. of Physiol. 82, 568-489 (1934).
- E v a n s , C.L., The metabolism of cardiac muscle. Recent Adv. in Physiol. (London) 6, 157 (1939).
- F. Grande und F.Y. Hsu, The glucose and lactate consumption of the dog's heart. Quart. J.exp. Physiol. 24, 347-364 (1935).
- E.C. de Graff, T. Kosaka, K. Mackensie, G.E. Murphy, T.Vacek, D.H. Williams und F.G. Young, The utilization of blood sugar and lactate by the heart-lung preparation. J. Physiol. 80, 21 (1934).

F

- F a w a z , G., Die Wirkung von Fluor-Essigsäure auf Leistung und Stoffwechsel des H.L.P. des Hundes. Zit. nach Ber. über die ges.Physiol. 187, 36 (1957).
- and E.S. Hawa, Phosphocreatine content of mammalian cardiac muscle. Proc.Soc.exper.Biol.a.Med. 84, 277-280 (1953).
- and E.N. Fawaz, Effect of metabolites on accumulation of citric acid in fluoracetate-poisoned rats. Proc.Soc.exper.Biol.a.Med. 84, 680-684 (1953).
- F e n n , W.O. and D.M. Cobb, The burning of carbon monoxide by muscle tissue. Verh. 14. internat.Kongr.Physiol. 77-78 (1932).
- F e r d m a n , D. und P. Dwornikowa, Zur Kenntnis der Rolle der KH im Herzmuskel. Bull.Biol.et Méd.expér. URSS 5, 82-84 (1938).
- F e r d m a n , D. L. und A.J. Siakova, Über die Glutaminase der Muskeln. Zit. nach Ber. über die ges.Physiol. 167, 180 (1954).
- F i e s c h i , A., Experimentelle Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Herzmuskels. I. Mitt. Z.exper.Med. 86, 387-397 (1933).
- Experimentelle Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Herzmuskels. II. Mitt. Z. exper. Med. 86, 398-407 (1933).
- Experimentelle Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Herzmuskels. III. Mitt. Z.exper. Med. 86, 408-412 (1933).
- F l e t c h e r , J.P. and E.T. Waters, The utilization of various metabolites (blood fat and lactate, cardiac and lung glycogen) in the aglycaemic heart-lung preparation. J. Physiol. 94, 337-345 (1938).
- F u h r m a n n , G.J., F.A. Fuhrmann and J. Field II, Metabolism of rat heart slices, with special reference to effects of temperature and anoxia. Amer. J. Physiol. 163, 642-647 (1950).
- F u l d , M. and M.M. Paul, Oxidation of pyruvate to acetate in rabbit heart muscle. Proc. Soc. Exper. a.Med. 79, 355-356 (1952).
- F u r c h g o t t , R. und E. Shorr, Phosphataustausch im ruhenden Herzmuskel nach Radioaktivitätsstudien. IV. Mitt. J. biol. Chem. 151, 65 (1943).

G

- G a r b , S., M. Penna and A. Scriabine, Species differences in the utilization of glucose for contractile force by isolated perfused hearts. Amer.J.Physiol. 180, 103-106 (1955).
- G e m m i l l , Ch. L., Effect of thyroxine on succinate oxydation by rat heart homogenates. Amer. J.Physiol. 170, 502-507 (1952).
- G e r l i c h , N. und H. Wiele, Über den Einfluß des Tagesrhythmus auf den Glykogenansatz in Leber, Herz und Körpermuskulatur nach Invert- und Traubenzuckergaben. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 210, 98-104 (1950).
- G i l l o t , G.B. e D. Petruzzi, Variazioni in vivo dell'ATP e del comportamento electrocardiografico del cuore di ratto trattato con arsenito. Boll.Soc.ital.Biol.sper. 30, 278-280 (1954).
- G i u s t i , G. e M. Coltori, Transaminaseaktivität in einigen normalen menschlichen Geweben. Zit. nach Ber. über die ges. Physiol. 182, 49 (1956).
- G ö g g e l , K.H. Übersicht, Med. Klinik, 53, 933 (1958).
- G o l l w i t z e r - M e i e r , Die Energetik des Säugertierherzens. Klin.Wschr. 1939, I 225.
- K. Kramer und E. Krüger, Adrenalin und Energetik. Pflügers Arch. 237, 639 (1936).
- und Ch. Kroetz, Kranzgefäßdurchblutung und Gaswechsel des innervierten Herzens. Klin.Wschr. 1940, 580-593.
- und E. Witzleb, Noradrenalin, Pflügers Arch. 255, 469 (1952).
- G o o d a l e , W. T. and D. B. Hackel, Myocardial carbohydrate metabolism in normal dogs, with effects of hyperglycemia and starvation. Circulation Res. 1, 509-517 (1953).
- und R.E. Olson. J. clin.Invest. (Am.) 29, (1950).
- G o t t d e n k e r , F. und G. de Marchi, Über die Wirkung von Adrenalin und Sympatol auf den Milchsäurestoffwechsel des Herzens. Klin.Wschr. 1937 II, 1282-1284.
- G o t t d e n k e r , F. und C.J. Rothberger, Über den Milchsäure-Stoffwechsel des Herzens bei spontaner In suffizienz und bei Vergiftung mit Na-fluorid, Monojodessigsäure und Euphyllin. Pflügers Arch. 237, 59-67 (1936).

- G o t t d e n k e r , F. und M. Wachstein, Das Verhalten der Milchsäurebildung am Vorhofstreifenpräparat des Kaninchens unter verschiedenen Bedingungen. Biochem. Z. 267, 192-201 (1933).
- G r a n d e , C.F., Der Stoffwechsel des Herzens. An.Med.int. 5, 179-200 und 203-246 (1936). (Span.)
- Gremels, H. Zur Physiologie und Pharmakologie der Energetik des Säugetierherzens. Arch. f.exp.Path. und Pharmakol. 169, 689 (1932).
- Über die Steuerung der energetischen Vorgänge am Säugetierherzen. Arch.f.exp.Path. und Pharmakol. 182, 1 (1936).
- G r u b e r , M. and F.G.D. Meyer, A study of influence of thiamine and thiamine pyrophosphate on the anaerobic pyruvate metabolism of pig heart muscle. Biochim et Biophysica Acta 6, 445-455 (1951).
- G r u b e r , M. and C.A.J. Ruys, Preliminary investigation of the influence of physical exertion upon the thiamine pyrophosphate content of pigeon tissues. Acta physiol. et pharmacol. Neerl. (Amsterd.) 2, 106-111 (1954)
- H
- H a a r m a n n , W., Milchsäurebildungsvermögen der Gewebe. Biochem. Z. 255, 112 (1932).
- and M. Feigelson, Studies on mitochondria. V. Mitt. Exper. Cell. Res. 3, 509-525 (1952).
- H a c k e l , D.P., W.T. Goodale and J. Kleinerman, Effects of thiamin deficiency on myocardial metabolism in intact dogs. Amer. Heart J. 46, 883-894 (1953).
- H a e n d e l , M. und A. Munilla, Studien über den Stoffwechsel des Herzmuskels. I. Mitt. Biochem. Z. 212, 35 (1929).
- H a y a k a w a , M. and F. Ito, Aktivierung der Gewebs-"Tryp-tase" von Kaninchen in vitro. Zit. nach Ber. über die ges. Physiol. 178, 38 (1955).
- H a y n e s , F.W. and S. Weiss, Responses of the normal heart and the heart in experimental vitamin B₁ deficiency to metabolites and to thiamin. Amer.Heart J. 20, 34-61 (1940).
- Hegglin, R., H. Gramer und R. Münchinger, Die Beeinflussung der ATP-ase durch verschiedene Substanzen. Experientia 127, (1949).

H e i n s e n , H.A., Ketonkörperbildung aus Aminosäuren.
IV. Mitt. Z.ges.Med. 116, 105-116 (1950).

H e l m r e i c h , E. und S. Goldschmidt, Die Förderung der
Adenosintriphosphatase-Aktivität des Herzmuskelhomo-
genates durch embryonalen Herzextrakt. Hoppe-
Seyler's Z. 290, 119 (1952).

- und K. Stuhlfauth, Vergleichende Untersuchungen über
den aeroben Fructose- und Glucoseverbrauch von Gewebs-
schnitten aus Gehirnrinde, Leber und Herz der Ratte.
Zit.nach Ber.über die ges.Physiol. 158, 27 (1953).

I, J.

I l l i n g w o r t h , B.A. and J.A. Russell, The effects
of growth hormone on glycogen in tissues of the
rat. Endocrinology 48, 423-434 (1951).

J e r s i n a , G.A., Die Wirkung von ATP auf das unter
den Bedingungen der Anaerobiose und ohne Glukose
arbeitende Herz.Ber.Akad.Wiss. UdSSR 77, 753 (1951).

J o f f é , E., L'action des produits du métabolisme du coeur
sur le travail de cet organe. Arch.internat.Physiol.
34, 305-321 (1931).

J u l l i e n , A. et D.Vincent, Sur le passage de cholin-
estérase dans le milieu extérieur à partir du
coeur isolé, fonctionnant ou non automatiquement.
C.r.Soc.Biol. Paris 135, 956-958 (1941).

- Sur la libération d'acétylcholine par le coeur isolé
et ses rapports avec l'état fonctionnel de l'organe.
C.r.Soc.Biol. Paris 135, 952-956 (1941).

K

K a u f m a n , S. Ch.Gilvarg, O.Cori and S.Ochoa, Enzymatic
oxidation of -ketoglutarate and coupled phosphory-
lation. J.of Biol.Chem. 203, 869-888 (1953).

K e r s c h n e r , W., Zur Frage des Einflusses von Kalium
und ATP auf den Herzmuskelstoffwechsel und ihre
Bedeutung für das Zustandekommen der energetisch
dynamischen Herzinsuffizienz. Ärztl. Forschg.8,
I/184-I/193 (1954).

K h a i r a l l a h , P.A. and W.F.H.M.Mommaerts, Nucleotide
metabolism in cardiac activity. I.Methods and initial
observation.Circulation Res.(New York)1, 8-11(1953).

- Nucleotide metabolism in cardiac activity. II.Reac-
tions in systole. Circulation Res. (New York) 1,
12-15 (1953).

- K i e s e , M. und R.S. Garan, Mechanische Leistung, Größe und O_2 -Verbrauch des Warmblüterherzens. Klin.Wschr. 1937, II 1219.
- K i e s e , M. und Mitarbeiter, O_2 -Verbrauch, Pharmaka. Klin.Wschr. 1938, 967.
- K i s c h , B., Die chemische Spezifität des Herzmuskels. Klin.Wschr. 1935, 145-146.
- Treppe und Vaguswirkung, Pflügers Arch. 235, 638-643 (1935).
- K l e n k , E. und H.Debuch, Zur Kenntnis der cholinhaltigen Plasmalogene des Rinderherzmuskels. Hoppe-Seyler's Z. 299, 66 (1955).
- K l e n k , E. und G. Gehrman, Über die Glycerinphosphatide des Rinderherzmuskels und das Vorkommen von cholinhaltigen Acetalphosphatiden. Hoppe.Seyler's Z.292 110 (1953).
- K l i s i e c k i , A.J., Die Absorption von Ammoniak in der Lunge und im Herzen. Quart.J.exp.Physiol. 24, 225-235 (1934).
- K o ã t o v , G.A., Der KH-Stoffwechsel im Muskelgewebe des Herzens der Taube. Zit. nach Ber. über die ges. Physiologie 170, 132 (1954).
- K ö h l e r , U., Ein 24 Std-Rhythmus des Herz- und Milzglykogens der weißen Ratte. Naturwissenschaften 39, 433-434 (1952).
- K o k a s , E., J. Miczban und J. Törö, Effect of purine nucleotides on working capacity, on the heart and the suprarenal gland. Acta physiol. (Budapest) 7, 409-420 (1955).
- K r a m e r , K., Herzenergetik. Luftfahrt med. 6, 303 (1942).
- K r e b s , H.A., Klin. Wschr. 35, 209 (1957).

L

- L a G r u t t a , G. und A. Cilento, Der Glykogengehalt der Skelettmuskulatur, der Leber und des Herzens bei normalen und alloxandiabetischen Ratten, die mit Vit. E behandelt wurden. Zit. nach Kongr. Zentralbl. d. Inneren M. 153, 145 (1954).
- L a n g e m a n n , H., Monoaminoxidase-Aktivität in Mitochondrien und Myofibrillen vom Herzmuskel. Helvet.physiol.acta 13, C19-C20 (1955).

- L a s c h , F. und H. Kaloud, Experimentelle Untersuchungen über die Erhöhung des KH-Gehaltes im Herzen durch Lävulose. Dtsch.med.Wschr. 1951, 895-896.
- L a s c h , F. und O. Nowak, Experimentelle Untersuchungen über den KH-Gehalt des Herzmuskels nach peroralen Gaben verschiedener Zucker. Med.Klin. 1952, 680.
- Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die Erhöhung des KH-Gehaltes im Herzmuskel nach peroralen Gaben von Traubenzucker, Invertzucker und Lävulose. Z. exper. Med. 120, 271-278 (1953).
- L a s c h , F. und K. Triger, Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des KH-Gehaltes im Herzmuskel. I. Mitt. Z.exper.Med. 85, 390 (1932).
- Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des KH-Gehaltes im Herzmuskel. II. Mittl. Z.exper.Med. 88, 588-592 (1933).
- Lee, S. K., Studien über den Zuckerverbrauch des isolierten Krötenherzens unter den verschiedenen Bedingungen. Zit.nach Ber. über die ges. Physiol. 99, 444 (1937).
- L e u t h a r d t , F., Lehrbuch der Physiologischen Chemie, 12. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin 1955.
- L i e b i g , H., Der Einfluß der Camphergruppe auf den KH-Gehalt des Herzens. Arch.exp.Path. 196, 545 (1940).
- Der Einfluß der Digitalisgruppe auf den KH-Gehalt des Herzmuskels. Arch.exp.Path. 196, 137-147 (1940).
- II. Experimentelle Untersuchungen. Der Einfluß der Ernährung auf den KH-Gehalt des Herzens. Arch.exp.Path. 195, 617-630 (1940).
- Untersuchungen über die Wirkung von Arzneimitteln und Hormonen auf den KH-Stoffwechsel des Herzens und der Muskulatur unter dem Einfluß verschiedener Ernährung. Z.exper.Med. 110, 295-314 (1942).
- L i n d e s b a u m , A.M.R. White and J. Schubert, Citrate formation in vivo induced by non-lethal doses of fluoracetate. J.of biol.Chem. 190, 585-593 (1951).
- L o c k e , F.S., Die Wirkung der Metalle des Blutplasmas und verschiedener Zucker auf das Säugetierherz. Zentralbl. d. Physiol. 14, 670 (1901).
- L o e p e r , A.M., R. Degos et S. de Seze, Glycogène du coeur et médicaments cardiaques. C.r.Acad.Sci.Paris 190, 971-972 (1930).

- L o e p e r , M., Lemaire und A. Mugeot, Die Bedeutung des Glykogens für die Tätigkeit des Schneckenherzens. Compt.rend.Soc.Biol. 190, 950-951 (1930).
- L o n g , C.N.H. and G.T.Evans, Glycogen content of the rat heart. Proc. S. oc.exper. Biol. Med. 30, 186-189 (1932).
- L o r b e r , V. and M. Cook, The metabolism of n-butyrate-C¹⁴ by mammalian heart muscle. J. of Biol.Chem. 215, 823-832 (1955).
- L o w n , B., Digitalis and potassium. Adv. Int. Med. 8, 125-254 (1956).
- L u , G.D., Untersuchungen über den Stoffwechsel der BTS bei normalen und Vitamin B₁-Mangelzuständen. II. und III.Mitt. Biochemical J. 33, 774-786 (1939).
- L y m a n , Ch.P. and E.H. Leduc, Changes in blood sugar and tissue glycogen in the hamster during arousal from hibernation. J. Cellul.a.Comp.Physiol. 41 471-491 (1953).
- M
- M a k a r e w i t s c h - G a l p e r i n a , W.M., Einfluß einiger Faktoren auf die purinhaltigen Verbindungen des Herzmuskels. Biochem. J. 17, 115-126 (1941).
- M a k a r e w i t s c h - H a l p e r i n a , L., The nucleotide composition of the cardiac muscle. Biochem. Z. 15, 93-101 (1940).
- M a l e y , G.F. and G.W.E.Plaut, Oxydative phosphorylation by heart muscle mitochondria. Biochem.et biophysica acta (Amsterdam) 14, 443-444 (1954).
- M a n s f e l d , G. und K. Hecht, Herz, Grundumsatz. Pflügers Arch. 254, 291 (1952).
- M a r i o t t i , und F. Reiss, Reaktionsfähigkeit auf Acetylcholin des in der chlorionenlosen Ringerlösung überlebenden Froschherzens. Zit. nach Kongr. Zentralbl. d.Inneren M. 114, 481 (1943).
- M a r s h , J.B., G.G. Casten and H. F. Elliott, Uptake of P₃₂ by cardiac muscle in vivo. Am.J.Physio. 173, 297-300 (1953).

- M a s u o k a , D. T., D.A. Berman and P.R. Saunders,
Metabolism of the heart in relation to drug action.
VII. Energy sources for the isolated electrically-
driven rat ventricle strip. Amer.J.Physiol. 170,
301-308 (1952).
- M a r t i n i , E., Milchsäure und Herzmetabolismus.
Boll.S.-oc.ital.Biol.sperim 6, 395-398 (1934).
- M a r t i n o , G., Comportamento della fosfocreatina del
cuore nella stimolazione del simpatico cardiaco.
Boll.Soc.ital.Biol.sper. 6, 171-173 (1931).
- M a r t i u s , S., D. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 173, 387
(1955)
- Klin. Wschr. 35, 223 (1957).
- H. Bieling und D. Nitz-Litzow, Biochem. Zschr. 327,
163, (1955).
- M c D o n a l d , D.H., R.W. Boyle and A.F. de Groat,
Hyperthyroidism and cardiac glycogen. Amer.J.
Physiol. 124, 742-749 (1938).
- M c G i n t y , D.A., Studies on the coronary circulation,
I. Absorption of lactic acid by the heart muscle.
Amer. J. Physiol. 98, 244-254 (1931).
- und A.T. Miller jun., Studies on the coronary
circulation. II. The absorption of lactic acid
and glucose and the gaseous exchange of heart
muscle. Amer.J.Physiol. 103, 712-720 (1933).
- M c L e a n , F.C., Über den Kohlenhydratumsatz des iso-
lierten Herzens thyreo- und parathyreopriver
Kaninchen. Zentralbl.f.Physiol. 27, 582 (1913).
- M e d u s k i , J.W., Untersuchungen über den Citronensäure-
stoffwechsel im Herzmuskel. Biochem.biophysica Acta
(Amsterdam) 5, 138-146 (1950).
- M e r l i n i , D., Sopra l'utilizzazione dei corpi chetonici
da parte del cuore. Arch. di Sci. biol. 28, 263-278
(1942).
- e S. Holz, Untersuchungen über die Wirkung einiger
Produkte des intermediären Stoffwechsels auf den
Gaswechsel des Vorhofgewebes des Kaninchenherzens.
Zit. nach Ber.über d.ges.Physiol. 114, 436 (1939).

- M e r r i c k , A.W. and D.K. Meyer, Glycogen fractions of cardiac muscle in the normal and anoxic heart. Amer.J.Physiol. 177, 441-443 (1954).
- M i l l e r , O.N. and R.E. Olson, Metabolism of cardiac muscle. VII. The effect of inhibitors on the metabolism of pyruvate and DL-lactate. Arch.of Biochem. a.Biophysics 50, 257-262 (1954).
- Metabolism of cardiac muscle. IV. Utilization of pyruvate and DL-lactate by duck heart. J.of Biol. Chem. 199, 457-466 (1952).
- M o n f o r t , C.H., The disappearance of pyruvic decarboxylase and α -ketoglutaric decarboxylase from pigeon muscles on thiamine-deficient diets. Biochem.et biophysica acta (Amsterd.) 16, 219-228 (1955).
- M o n o n o b e , K., Versuche über den Phosphorsäurestoffwechsel am überlebenden Krötenherzen. Zit.nach Ber.über d.ges.Physiol. 61, 257 (1931).
- Untersuchungen über den Stoffwechsel des Herzens. II. Mitt. Zit.nach Ber.über d.ges.Physiol. 57, 448 (1931).
- M o n t u o r i , R., Beziehung der MS-bildenden Fermente zum Verbrauch von KH im isoliert schlagenden Herz. Zit.nach Ber.über d.ges.Physiol. 76, 303 (1934).
- Azione dell'acido monoidoacetico sugli enzimi formatori di acido lattico del miocardio di coniglio. Biochimica e Ter.sper. 21, 259-263 (1934).
- M o r , M.A., The influence of progesterone on adenosintriphosphatase. Experientia (Basel) 11, 33-35 (1955).
- M o r u z z i , G. e B. Tanzi, Monojodessigsäure und Cyankali im aeroben und anaeroben Stoffwechsel des isolierten Säugetierherzens. Zit. nach Kongr.Zentralbl. d.Inneren M. 82, 60 (1935).
- M ü l l e r , Salomon and Zülzer, Der Einfluß der O₂-Ausnutzung auf Koronardurchblutung, Wirkungsgrad und max.Leistungsfähigkeit. Z.exp.Med. 73, 1 (1930).

N

- N a c h m a n s o h n , D.M. Berman and M.S. Weiß, Presence of choline acetylase in striated and cardiac muscle. J. of biol. Chem. 167, 295-296 (1947).
- N a g a y a , T., III. Mitt. Die MS-Bildung des freischlagenden Froschherzens. Pflügers Arch. 221, 733-741 (1929).

- N e i l a n d s , J.B., Studies on lactic dehydrogenase of heart. III. Action of inhibitors. J. of Biol.Chem. 208, 225-230 (1954).
- N e u k i r c h , P. und P. Rona, Beiträge zur Physiologie des Säugetierherzens. Pflügers Arch. 148, 285 (1912).
- N o t a r i o , A. und R. Caspani, Influenza della prolungata somministrazione di cortisone e di ACTH sul glicogeno tissulare. Arch. Sci.med. 96, 647-655 (1953).
- N u n z i a n t e - Cesaro, A., Verhalten von Glukose und Glykogen in Leber, Herz und Niere bei ermüdeten Tieren nach verfettender Fütterung. Zit.nach Ber. über d.ges.Physiol. 111, 569 (1939).
- N y g a a r d , A.P., Factors involved in the enzymatic reduction of cytochrome c. J.of Biol.Chem. 204, 655-663 (1953).

O

- O c h o a , S., Enzymatische Milchsäurebildung in der Herzmuskulatur. Biochem. Z. 290, 62 (1937).
- Die Wirksamkeit von aerober Phosphorylierung in zellfreien Herzextrakten. J.biol.Chemistry 151, 493-505 (1943).
- J.R. Stern und M.C. Schneider, Enzymatische Synthese von Citronensäure. II. Mitt. J.biol.Chemistry 193, 691-702 (1951).
- O l s o n and F.J. Stare, The metabolism in vitro of cardiac muscle in pantothenic acid deficiency. J. of Biol. Chem. 190, 149-164 (1951).
- O r e s , O.R. und I. Abelin, Über die hormonale und diätische Beeinflussung des Kreatinhaushaltes der Organe. Acta encocrinol. (Copenh.) 17, 302-312 (1954).
- und T. Baranowski, Über die Verkettung der chemischen Vorgänge im Muskel. Biochem. Z. 281, 157 (1935).

P, Q

- P a r s c h i n , A.N., Über die fermentative Spaltung von ATP im Herzmuskel. Zit.nach Chem.Zentralbl. 1936, I 1911.
- P a r s c h i n , A.N., Der Umsatz der ATP im isolierten Froschherzen. Zit. nach Chem.Zentralbl. 1936, I 1912.

- P a u l , H.M., M. Fuld and E. Sperling, Cyclophorase system. XXII. Cyclophorase system of rabbit heart. Proc.Soc.exper.Biol. a.Med. 79, 349-352 (1952).
- P e n d l , F., Über den Stoffwechsel des Herzens und damit zusammenhängende therapeutische Fragen. Dtsch.med.Wschr. 1951, 1115-1120.
- P e t e r s , H.C., Ch. E. Rea und J.W. Grossmann, Influence of ethyl alcohol on energy metabolism of the mammalian heart. Proc.Soc.exper.Biol.a.Med. 34, 61-64 (1936).
- P e t r u z z i , D. e G.B. Gilot, Verhalten der Ketosäuren des Herz-, Skelettmuskels und des Blutes der Ratte bei Arsenithemmung in vivo. Zit.nach Ber.über d. ges.Physiol. 174, 102 (1955).
- P i r o l l i , M., Die Acetylcholinesterase des Herzmuskels bei verschiedenen pathologischen Zuständen. Zit.nach Kongr.Zentralbl.d.Inneren M. 114, 228 (1943).
- P l a u t , G.W.E. and K.A. Plaut, Oxidative metabolism of heart mitochondria J. of Biol.Chem. 199, 141-151 (1952).
- P o m ò t h y , R. von, Beiträge zur Physiologie überlebender Säugetierherzen. Über den Verbrauch der Katzenherzen an verschiedenen Zuckerarten. Biochem.Z. 260, 192-200 (1933).
- P o t t e r , R. van und G.G.Lyle, Oxydative Phosphorylierung in Homogenaten von normalem und Tumorgewebe. Cancer Res. 11, 355-360 (1951).
- P o z z a n , M., Sui rapporti fra timo e glicogeno cardiaco. Minerva pediatri. (Torino) 5, 1053-1054 (1953).
- P r a v o t o r o v a , E.L., Der Einfluß von Amobarbital und Pentobarbital auf den KH- und Phosphorstoffwechsel des Herzens und auf die Blutgase. Zit.nach Ber.über d.ges.Physiol. 174, 364 (1955).
- R ä i h ä , C.E., M. Merikoski und A. Nyman, Über die Einwirkung von K und Ca auf das Herz. Skand.Arch.Physiol. (Berl. u.Lpz.) 67, 211-220 (1934).
- R a p o p o r t , S. und Ch.Nieradt, Über die Wirkung von Al und Ca auf das Succinatoxydasesystem des Herzmuskels. Hoppe-Seyler's Z. 302, 156 (1955).
- R e i n , H., Physiologische Beziehungen zwischen Leber und dem Energiestoffwechsel des Herzens. Klin.Wschr. 1942, II 873-77
- Milz-Leber-Herz. Naturwiss. 1949, 233.
- Koronargefäße. Pflügers Arch. 253, 205 (1951).

- R e i t e r , M., Studies on veratrum alkaloids. XIII. Metabolic action of veratridine and of the secondary amine bases veratramine, veratrosine, and pseudojervine on cardiac tissue of the rat. J. of Pharmacol. 99, 132-139 (1950).
- R h o d e , E., Stoffwechseluntersuchungen am überlebenden Warmblüterherzen. Hoppe-Seyler's Z. 68, 181 (1910)
- Über die Beziehungen zwischen Fähigkeit, Gaswechsel und Stoffverbrauch überlebender Warmblüterherzen. Zentralbl. d. Physiol. 27, 1114 (1914).
- und S. Ogawa, Gaswechsel und Tätigkeit des Herzens unter dem Einfluß von Giften und Nervenreizung. Arch.f.exp.Path. und Pharmakol. 69, 200 (1912).
- R i e c k e h o f f , I.G., R.T. Holman und G.O. Burr, Stoffwechsel der polyolefinischen Fettsäuren in Rattenorganen. I. Mitt. Arch. Biochemistry 20, 331-340 (1949).
- R i e s s e r , Über die MS-Bildung des freischlagenden Froschherzens. Arch.exp.Path. 138, 136-137 (1928).
- R i n d i , G., Über die Transaminaseaktivität verschiedener Organe von Ratten in B₁-Avitaminose. Zit. nach Ber. über d. Ges. Physiol. 172, 370 (1955).
- R o l s h o v e n , H., Untersuchungen über den Milchsäurestoffwechsel des isolierten Hundeherzens. Z.exper. Med. 90, 225-236 (1933).
- R o n a , P. und G.G. Wilenko, Beobachtungen über den Zuckerverbrauch an überlebenden Herzen. Biochem.Z. 59, 173 (1913).
- R o t h s c h u h , K.E., Das herzmuskeleigene Acetylcholin. III. Mitt. Pflügers Arch. 260, 374-384 (1955).
- R u b o w , V., Über den Lecithingehalt des Herzens und der Nieren unter normalen Verhältnissen, im Hungerzustand und bei der fettigen Degeneration. Arch.f. exp.Path. und Pharmakol. 52, 173 (1907).
- R ü h l , A., Über die Bedeutung der Milchsäure für den Herzstoffwechsel. Klin.Wschr. 1934, II 1529-1534.
- und H. Rolshoven, Untersuchungen über den Milchsäurestoffwechsel des isolierten Hundeherzens. Klin.Wschr. 1933, I 776-777.
- und S. Thaddea, Anoxie und Milchsäurestoffwechsel von Herz und Lunge. Arch.exp.Path. 191, 452-464 (1939)
- und S. Thaddea, Die Wirkung von Coffein auf den MS-Stoffwechsel von Herz und Lunge. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 191, 438-451 (1939).

R u k h e l m a n , A. und A. Zhuravskaya, Biochemical changes in the heart and aorta during the process of growth. Biochem. Z. 14, 501-514 (1940).

R u s s e l l , J.A. and W. Bloom, Hormonal control of glycogen in the heart and other tissue in rats. Endocrinology (Springfield III) 58, 83-94 (1956).

S

S a k a i , T., Untersuchungen über die biologische Reaktion. VI. Mitt. J. Biochemistry 20, 193-203 (1934).

- Untersuchungen über die biologische Reaktion. VII. Mitt. J. Biochemistry 20, 205-209 (1934).

S a r z a n a , G. e G. Cascio, Azione della tiroxina sul glicogeno epatico, cardiaco e muscolare. Arch. di Fisiol. 48, 313-319 (1949).

S c h a p i r a , G., J. Coursaget, J.C. Dreyfus et F. Schapira, Roles de l'atrophie et de la topographie musculaire. Incorporation dans la myosine du glykocolle marqué a l'azote. Bull.Soc.chim.biol. (Paris) 35, 1309-1317 (1953).

S c h e i n f i n k e l , N., Untersuchungen über die Abhängigkeit des Traubenzuckerverbrauches des überlebenden Froschherzens von der Größe der von ihm geleisteten Arbeit sowie von der Größe der einzelnen das Arbeitsprodukt bildenden Faktoren. Z.Biol. 96, 178-184 (1935).

S c h e n k , P., Untersuchungen über die Grundlagen des Stoffwechsels. Kohlehydrathaushalt des Herzens. Pflügers Arch. 202, 315 (1924).

- Untersuchungen über die Grundlagen des Stoffwechsels des Herzens. Phosphorhaushalt. Pflügers Arch. 202, 329 (1924).

- Untersuchungen über die Grundlagen des Stoffwechsels des Herzens. Schädigung des KH- und Phosphorhaushaltes. Pflügers Arch. 202, 337 (1924).

S c h l i c k , B. v., Spielt die Fumarsäure bei der Herz-tätigkeit des Frosches eine Rolle? Zit. nach Ber. über d.ges.Physiol. 101, 668 (1937).

- Weitere Untersuchungen über die Rolle der Fumarkatalyse in der Automatie des Froschherzens. Zit.nach Ber. über d.ges.Physiol. 108, 668 (1938).

S c h ö n e , G., Über den Stoffwechsel des Warmblüterherzens. Z.exper.Med. 89, 551-580 (1933).

- S c h ü r g e r , G., Über den Einfluß des Nebennierenrinden-hormons auf die Ermüdung und den Muskelstoffwechsel des Herzens. Klin.Wschr. 1947.
- S c h u l z e , G. und H. Südhof, Über den Lipidgehalt des hypertrophierten Säugetierherzens. Pflügers Arch. 258, 211-255 (1953).
- S c h u m a n n , H., Zur Frage einer O₂-Schuld im Herzen bei vermehrter mechanischer Arbeit. Klin.Wschr. 1939, I 507.
- Experimentelle Befunde zur Frage gesteigerter Thyroxin-empfindlichkeit des mechanisch belasteten Herzmuskels. Z.exp.Med. 105, 577 (1939).
 - Über den Energiestoffwechsel des Herzmuskels unter den Bedingungen des Höhenfluges. Luftf.med. 4, 204 (1940).
 - Die Phosphorylierungsstörungen im Energiestoffwechsel der Muskulatur bei Ausfall des Nebennierenrinden-hormons. Pflügers Arch. 243, 686 (1940).
- S e i f t e r , S., The effects of dietary deprivation of potassium on heart glycogen and on blood glycolysis. J.Labor.a.Clin.Med. 38, 78-83 (1951).
- S i m o l a , P.E. und M. Kallio, Über die carboxylatische Spaltung der BTS im Tierorganismus. Zit.nach Chem. Zentralbl. 1938, I 1994.
- S i p p e l , O.T., The growth of succinoxidase activity in the hearts of rat and chick embryos. J. of Esper. Zool. 126, 205-221 (1954).
- S l a t e r , E. C., Wirkung von Sulfhydrylverbindungen auf die Aktivität des Bernsteinsäureoxydase-Systems. Biochemic J. 45, 130-142 (1949).
- Mechanism of the aerobic oxidation of reduced cozyme by heart muscle. Biochemic. J. 44, (Proc.) 68-69 (1951).
 - The succinic oxidase and dihydrocozymase oxidase systems in heart muscle and kidney preparations. Nature 165, 674-675 (1950).
 - Über die mit der Reduktion von Cytochrom c durch α -Ketoglutarat in den Granula des Herzmuskels gekoppelte Phosphorylierung. Nature (London) 166, 982-984 (1950).
 - Die Dihydrocozymase-Cytochrom c-Reduktase-Aktivität von Herzmuskelpräparaten. Biochemic J. 46, 499-503 (1950).
 - Phosphorylierung gekoppelt mit der Oxydation von Ketoglutarat durch Herzmuskelsarkosomen. Nature (London) 174, 1143-1144 (1954).

- S l a t e r , E. C., and K.W. Cleland, The effect of calcium on the respiratory and phosphorylative activities of heart muscle sarcosomes. Biochemic J. 55, 566-580 (1953).
- and F.A. Holton, Oxidative phosphorylation coupled with the oxidation of α -ketoglutarate by heart-muscle sarcosomes. Biochemic J. 55, 530-544 (1953).
- S p e n c e r , F.C., D.L. Merril, S.R. Powers and R.J. Bing. Koronardurchblutung. Amer.J.Physiol. 160, 149 (1950)
- S p o s i t o , M., e G.Nava, Wirkung des Vitamin E auf Leber und Herzglykogen und auf die Energiereserven der Muskulatur. Zit.nach Kongr.Zentralbl. d. inn. Med. 114, 425 (1943).
- S p r a g u e , P.H., Experimental studies on the glycogen content of the perfused heart of the rabbit. Amer.J.Physiol. 105, 402-406 (1933).
- S t a r e , F.J. und C.A. Baumann, Die Wirkung von Fumarat auf die Atmung. Proc.RoySoc. (London) Ser.B. 121, 338-357 4/12 (1936).
- S t a r l i n g , E.H., "The law of the heart beat. New York and London: Longmans, Green 1918.
- S t a u d i n g e r , H.J. und J. Haendel-Immendorfer, Der KH-Haushalt unter dem Einfluß von Kälte. Beitr.pathol.Anatom.allg.Pathol.109, 409-436 (1944).
- S t e i n , L. und E. Wertheimer, Herzstoffwechsel und Herzstarre bei schilddrüsenlosen Ratten. Nature (London) 146, 521-522 (1940).
- S t r e c k e r , J.H., Glutamic dehydrogenase. Arch. of Biochem.a.Biophysics 46, 128-140 (1953).
- T
- T a b a c h n i c k , J.J.A. and D.D. Bonnycastle, Wirkung von Thyroxin auf den Coenzym A-Spiegel im Gewebe. Zit. nach Ber.über d.ges.Physiol. 165, 206 (1954).
- T a m a r i t - Torres A.v. Florensa-Casasus, Glukoseverbrauch am isolierten Herzmuskel der Ratte. Zit.nach Ber. über d. ges.Physiol. 176, 65 (1955).
- T a n z i , B., KH-Stoffwechsel und MS-Bildung im isolierten Säugetierherzen. Zit. nach Kongr.Zentralbl. inn. Med. 75, 297 (1934).
- T e o d o r o , L.R. und A. Podestà, La vitamine "E" e il potenziale energetico del miocardio nelle distireosi sperimentali. Rass.ital.Chir.e.Med. 4, 463-473 (1955).

T u r c h e t t i , A., Der Einfluß der Ascorbinsäure auf den KH-Stoffwechsel. IV. Wirkung auf den Glykogengehalt des Herzmuskels. Zit. nach Ber. über d.ges.Physiol. 122, 213, (1941).

V

V a c c a r i , F., Über die Einflüsse, welche das Vitamin E auf den Stoffwechsel und die Arbeit des isolierten Froschherzens auszuüben vermag. Zit. nach Ber. über d.ges.Physiol. 159, 38 (1953).

- Untersuchungen über Beziehungen zwischen den Nebennierenrindenhormonen und dem KH-Stoffwechsel des Herzens. Arch.int.Pharmacodynam. Thérap. 89, 98-105 (1952).

V a s i l i u , C., C. Ciocalteu et G. Baltacéano, Recherches sur le métabolisme du phosphore dans le myocarde. Intoxications par le nitrite de sodium. Bull.Inst. Balnéol.Bucarest 12, Nr. 3/6 53-69 (1941).

V i s s c h e r , M.B. and A.G. Mulder, The carbohydrate metabolism of the heart. Amer.J.Physiol.94, 630-640 (1930).

W

W a i n i o , W.W., J.B. Allison, B. Eichel, P. Person und G.R. Rowley, Enzymes in protein depletion. II.Oxidative enzymes of heart ventricle. J. Nutrit. 52, 565-573 (1954).

W e b b , J.L., Die Wirkung von Stoffwechselzwischenprodukten und Stoffwechselgiften am Vorhof von Kaninchen. Brit. J.Pharmacol. 5, 87 (1950).

W e b e r s , H.H., u.a. Erg. Physiol. 47, 369 (1952).

W e i c k e r , B., Adrenalin und Tätigkeitsstoffwechsel des Warmblüterherzens. Arch.exp.Path. 181, 525-540 (1936).

W e i z s ä c k e r , V. v., Gaswechsel, Froschherz. Pflügers Arch. 141, 457 (1911).

W e n n e r , E.Ch., D.F. Dunn and S. Weinhouse, A study of glucose oxidation in whole tissue homogenates. J.of Biol.Chem. 205, 409-422 (1953).

- W e r t h e i m e r , E., Beitrag zur Frage des Stoffumsatzes beim schlagenden Kaltblüterherzen. Pflügers Arch. 225, 429-462 (1930).
- Beitrag zur Frage des Stoffumsatzes beim schlagenden Kaltblüterherzen. II. Mitt. Pflügers Arch. 227, 100-109 (1931).
- W i l e n k o , G., Über die Ursache des Adrenalindiabetes. Arch.f.exper.Path. und Pharmakol. 71, 261 (1913).
- W i t t i n g , V., J. Markowitz and F.C. Mann, The rôle of glycogen in the contraction of perfused heart of the rabbit. Amer.J.Physiol. 94, 35-40 (1930).
- W o l l e n b e r g e r und S.J. Yaffe, Effect of succinate on contractility and phosphocreatine and adenosine-triphosphate content of the dog heart. Proc.Soc. exp.Biol.a.Med. 75, 838 (1950).

Y

- Y a m a m o t o , I., Über den Einfluß verschiedener Substanzen auf die MS-dehydrogenase im Herzmuskel. Zit.nach Ber. über d.ges.Physiol. 86, 157 (1935).
- Y u e n , D.W., L.J. Poo, W. Lew und I. Addis, Proteinaufbau in Herz, Niere und Leber nach Aufnahme verschiedener Nahrungsproteine. Amer. J. Physiol. 129, 685-690 (1940).

Z

- Z a g a m i , V., Über das Verhalten des Glykogens des Herzens, der Leber und der Muskeln nach Insulinzufuhr bei Tauben mit durchschnittenen Vagi. Zit.nach Chem.Zentralbl. 1938, II 4265.
- Z b i g n i e w , A., Über die Anfangsvorgänge der Glykogenolyse im Muskel und im Herzen. Hoppe-Seyler's Z. 255, 61 (1938).
- Z e r n e c k e , E., Vergleichende Stoffwechseluntersuchungen an Muskulatur und Herz einiger Säugetiere. Münster i.W.: Diss. 1934, 155.

Lebenslauf

Am 19. April 1934 wurde ich, Hannelore Sommerfeld, als Tochter des Zahnarztes Dr. Otto Sommerfeld und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Neubauer, in Würzburg geboren.

Von 1940 bis 1944 besuchte ich die Volksschule in Würzburg, von 1944 bis 1945 die Oberrealschule in Würzburg, von 1945 bis 1946 die Oberschule in Schweinfurt, von 1946 bis 1949 die Internatschule in Pielenhofen bei Regensburg und

von 1949 bis 1952 wieder die Oberrealschule in Würzburg. Von November 1952 bis Februar 1956 studierte ich Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg. Im April 1954 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung, im Oktober 1956 das zahnärztliche Staatsexamen.

Im Anschluß daran war ich in Würzburg als Assistentin tätig. Ab Februar 1957 arbeitete ich in der väterlichen Praxis und übernahm Vertretungen in Röttingen bei Würzburg, in Schwindegg in Oberbayern, in Garmisch-Partenkirchen und in München.

Hannelore Sommerfeld

Ehrenwörtliche Erklärung
=====

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hannelore Sommerfeld

